

# 胎儿侧脑室增宽的产前诊断意义和妊娠结局

黄琳, 魏瑗\*

作者单位: 100191 北京, 北京大学第三医院妇产科

作者简介: 黄琳, 毕业于中南大学湘雅医学院, 本科, 医师, 研究方向为产科胎儿医学

\* 通讯作者, E-mail: weiyuanbysy@163.com

**【摘要】** 胎儿脑室增宽是最常见的经超声等影像学诊断的颅内异常, 其病因复杂, 是具有各种神经发育结果的异质性疾病。侧脑室增宽常合并脑内结构异常, 增加胎儿围产期死亡率及新生儿神经系统发育障碍的风险。超声可以早期发现并且动态观测, 核磁技术对其诊断精确率大大提高, 已成为超声的良好辅助诊断手段。胎儿侧脑室扩张程度不同, 其预后不同。孕期发现胎儿侧脑室增宽应重视病因学的诊断, 侧脑室宽度  $< 12$  mm 的胎儿多数预后良好, 对于宫内未完全转归的胎儿应重视出生后的远期随访。

**【关键词】** 胎儿脑室增宽; 产前诊断; 病因学; 胎儿预后

**【中图分类号】**R 714.43<sup>+1</sup> **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2018)12-005-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.12.02

胎儿脑室增宽是最常见的经超声等影像学诊断的颅内结构异常, 是具有各种病因和各种神经发育结果的异质性疾病。

脑室增宽的诊断通常基于 Cardoza 等<sup>[1]</sup>建立的参考范围, 根据这些标准, 侧脑室的宽度  $< 10.0$  mm 被认为是正常的。Gabriele Tonni 等<sup>[2]</sup>将这一诊断更加细化, 轻度脑室增宽是指在  $10.1 \sim 12.0$  mm,  $12.1 \sim 15.0$  mm 被划分为中度脑室增宽。侧脑室增宽的原因目前一般认为与颅脑发育结构异常、染色体异常、宫内病毒感染、遗传及孕妇不合理用药有关。临床上, 胎儿预后取决于侧脑室增宽的程度, 严重的脑室增宽致使新生儿脑瘫及死亡。因此, 进行经济有效的产前检测是非常必要的, 这样能在胎儿发育的不同时期尽早的检测出发育缺陷。超声波为胎儿侧脑室检测的首选方案。此外, 应用更高级的成像系统核磁共振技术 (magnetic resonance imaging, MRI) 可作为超声波成像的补充检测, 这两种检测能用产前数据预测产后结果。本综述旨在讨论胎儿侧脑室增宽的产前诊断的意义及可能的产后结局, 为临床应用提供指导。

## 1 胎儿脑室的发生

胎儿的神经系统由神经嵴和神经管分化而来。神经管的头段分化为脑。第6周末, 神经管的头段开始依次膨大为前脑泡、中脑泡和后脑泡。第7周时, 前脑泡前端逐渐形成左脑端和右脑端, 并最终形成左右大脑半球, 尾端形成间脑, 中脑泡形成中脑, 后脑泡形成脑桥。

神经管的管腔也演变为各个不同的脑室。前脑泡的腔最终形成左右侧脑室及第三脑室, 中脑泡的腔最终形成狭窄的中脑水管, 同时, 后脑的腔最终形成第四脑室。

## 2 侧脑室的发生形态特征

脑室系统是脑内的腔隙, 其中包括第三脑室、第四脑室、侧脑室以及连接它们的孔道。

妊娠中期, 孕16周时侧脑室主要分化成四个区域, 即前角、中央部、后角和下角。其中前角、中角和下角的长度很短。孕中期胎儿侧脑室的形状变得复杂, 开始逐渐变长, 变窄, 变平。侧脑室生长在后部和尾部方向是比较明显的, 随着时间延长而延长。在妊娠期内可明显观察到下角的形成, 尖端朝向内侧方向伸长。后角向后延伸, 但在观察期间保持比较宽阔的形状。与前角, 下角和中央部分相比, 后角可能在后期开始变窄。在侧脑室发育过程中, 中央部分和前角之间的长度以及两个前角之间的长度可能受到颞叶、基底神经节, 丘脑、胼胝体和顶叶等其他成分生长的影响。Kaori Taketani 等<sup>[3]</sup>报道双顶径与侧脑室容积之间没有明显的相关性, 除了在胚胎和早期胎儿中, 脑室体积增加似乎并不反映脑部发育。

## 3 侧脑室增宽的产前诊断

侧脑室增宽常合并脑内结构异常, 常见疾病包括脑积水、脊柱裂、Dandy - Walker 综合征 (Dandy - Walker malformation, DWM)、胼胝体发育不全 (agenesis of corpus callosum, ACC) 等。产前诊断是指对胎儿在子宫内发育

过程中出现的染色体异常或家族遗传性疾病或者是胎儿先天性发育障碍在出生前进行临床诊断,也包括一些特定疾病的羊水、脐带血生化检查,这些产前诊断检测对胎儿宫内治疗及降低缺陷儿出生率具有重要意义。

### 3.1 脑积水

Yamasaki M<sup>[4]</sup>指出脑积水是由于压力增加引起的脑室病理性增宽。胎儿侧脑室增宽的发生与出生后脑积水有关。但是,这两个并不是同义词。脑积水是一种临床诊断,由于脑脊液动力学改变而导致压力增加。胎儿侧脑室增宽是脑室增宽,并不总是改变脑脊液动力学,因此也不总是导致大脑内部压力增加。由于诊断技术的发展,脑积水越来越多地被诊断为侧脑室增宽。在重度侧脑室增宽的患者中,大部分在出生后严重的脑积水。

### 3.2 脊柱裂

脊柱裂是脊柱开放的出生缺陷,通常伴有脊髓受到影响,亦可以伴有侧脑室的增宽。全世界约有千分之一的人发生脊髓脊膜膨出,但其病因是复杂的,遗传成分估计为60%~70%<sup>[5]</sup>。脊髓脊膜膨出影响儿童、青春期和成年期的生活质量。根据其病因学,脊柱裂和脊柱裂+脑室增宽被认为是多因素起源,是由基因突变(Meckel-Gruber综合征,罗伯特综合征)、染色体畸变(三体综合征)、致畸剂(丙戊酸盐,沙利度胺)、母体疾病(糖尿病)所导致。如果脊柱沿其全长裂开,脑膜的囊状增宽部分暴露,则诊断为脊髓膜裂,导致侧脑室增宽。在许多病例中,脊柱裂导致新生儿死亡,但即使有手术治疗,也存在不可逆损伤的风险。最典型的症状包括下肢麻痹,小便和大便失禁以及智力迟钝<sup>[6]</sup>。

### 3.3 胼胝体发育不全

侧脑室增宽也可伴发ACC。ACC是最常见的脑缺陷,一般人群发病率为0.3%~0.7%,其中有2.3%的发育障碍儿童患有这种疾病<sup>[7]</sup>。ACC可以是作为孤立的异常发生或与中枢神经系统异常或者染色体异常相关联。Noguchi R等<sup>[8]</sup>评估了21例产前诊断为ACC和胎儿脑室增宽患者的产后结果,研究表明,21例患者中有10例(48%)被诊断为孤立的ACC,其中有5例表现为轻度或中度残疾。其余11位患者的ACC则与胎儿脑室增宽(7/11)或染色体异常(4/11)有关系,其中9人患有严重的残疾。与其他异常相关的ACC的死亡率,患中枢神经系统异常的儿童占29%,患染色体异常的儿童占75%。该研究表明,ACC往往伴随胎儿脑室增宽发生,增加了胎儿残疾率及死亡率。

### 3.4 Dandy-Walker综合征

DWM是指涉及小脑和后颅窝的畸形复合体,包括3部分:①小的或不存在的蚓部;②扩大的后颅窝,镰状侧室;③第四脑室的囊性增宽。DWM有一定概率引起胎儿侧脑室增宽,DWM在病因学上是异构的。研究已经确定了一些可能参与DWM的遗传因素,包括基因组失衡以及越来越多的单基因疾病<sup>[9]</sup>。

## 4 侧脑室增宽的病因学研究

### 4.1 侧脑室增宽与染色体异常

侧脑室增宽与染色体或基因异常有关,染色体经常出现非整倍体、18-三体综合征、21-三体综合征、染色体微缺失微重复及单亲二倍体,往往伴有多项超声软指标异常。染色体异常使胎儿和新生儿的预后显著恶化,并且当检测到异常时,胎儿的核型分析也是至关重要的<sup>[10]</sup>。关于轻度单侧或双侧脑室增宽的研究染色体缺陷并不多见,在先天性宫内感染或神经发育延迟中检出率也较低<sup>[11]</sup>。

Gezer C等<sup>[12]</sup>报道140例孤立和非孤立侧脑室增宽超声检测和检测核型分析的遗传结果:侧脑室增宽中7例(5%)胎儿核型异常,其中44例重度侧脑室增宽患者中有3例染色体异常(6.8%),而96例轻度侧脑室增宽患者中有4例染色体异常(4.2%)。对220例神经管缺陷胎儿的研究中,约2%胎儿染色体异常。因此对于所有患者,应提供胎儿核型和染色体微阵列结果。

Graham等<sup>[13]</sup>发现,39例侧脑室增宽的胎儿中有7例(18%)发现有染色体异常,在21-三体综合征检测中,正常胎儿有0.15%的比例检测出非整倍体,而侧脑室增宽的胎儿有14%的比例,这表明非整倍体概率增加了9倍。

Stoll C等<sup>[14]</sup>报道,有32%的侧脑室增宽胎儿出现染色体异常。其中9例婴儿出现脊柱裂,1例患有无脑症,1例患有脑膨出。除了1例患者以外,所有的都是18-三体综合征。

在Sepulveda等<sup>[15]</sup>的研究中,在144例神经管缺陷胎儿中有10例染色体异常。在该研究中,染色体异常率随染色体缺陷类型不同而变化,其中3例(14%)为头膨胀胎儿,6例(9%)为脊柱裂患者,1例(2%)为具有致死性缺陷(无脑或无脑畸形)的患者。

不同文献中结果的差异可能由于相关异常组的不同入选标准导致。在上述研究中,研究者报道的侧脑室增宽的染色体异常类型不够全面,因此不能充分解释所有的异常结果。另外,在研究中发现超声软指标异常导致染色体异常发生率最高,特别是当有多个指标异常时。应该在统计分析中将发现软指标异常的病例作为一个独立的组进行评估。

### 4.2 侧脑室增宽与宫内感染

胎儿侧脑室增宽与先天性宫内感染相关,以巨细胞病毒感染较为常见,还包括弓形虫病、巨细胞病毒、风疹病毒、细小病毒及人类免疫缺陷病毒感染,且妊娠结局不良。

White AL等<sup>[16]</sup>指出,人类巨细胞病毒是造成儿童永久性神经发育障碍的主要原因,其经常产生颅内异常,他的研究指出脑分裂皮质发育不良或脑裂畸形是先天性巨细胞病毒感染的一个重要特征。先天性巨细胞病毒感染是通过胎盘传播发生的。在美国,大约0.3%~1%的出生婴儿会摆脱巨细胞病毒的感染,但仍有5%~10%会出现受感染的症状<sup>[17]</sup>。先天性巨细胞病毒感染约占全部活产婴儿的0.6%~0.7%,其中有11%~13%出生时有临床症状<sup>[18]</sup>。新生儿先天性巨细胞病毒感染的临床表现多种多样,大约50%的新生儿出

现长期的神经系统后遗症,包括感音神经性听力损失,视力障碍,认知功能障碍,癫痫发作,脑瘫,发育迟缓,以及引起严重侧脑室增宽<sup>[17]</sup>。

## 5 产前诊断的方法及意义

### 5.1 超声波检查

超声诊断技术是作为产前评估胎儿发育的一个重要手段,已广泛应用于临床。目前经超声发现的胎儿大体结构上的异常约占胎儿畸形总数的75%~80%,且产前诊断准确率达95%以上<sup>[19]</sup>。

尽管超声检测胎儿侧脑室增宽有很多优点,但其组织及空间分辨相对较低,显像质量受许多因素影响,对体型肥胖、羊水过少、成像区气体较多的病例显像质量较差,而且还会有一定概率的漏检,超声对脑室增宽合并畸形的漏诊率高达10%~25%,尤其是微小畸形<sup>[20]</sup>。超声检测尤其在怀孕晚期应用局限性会增加。

### 5.2 核磁共振技术

随着磁共振成像技术的发展,MRI已成为胎儿畸形检查的重要手段,具有多向成像,软组织分辨率高,无辐射等优点。胎儿中枢神经系统的MRI是超声检测的补充工具,并且在检测到超声波识别异常之后进行。对于胎儿中枢神经系统MRI比超声检查更准确,特别是当需要评估相关的异常情况,当孕妇过于肥胖时,则需要更精确地测量脑室直径。通过使用MRI测量脑室直径时,MRI是在冠状面上进行的,而使用超声测量侧脑室直径是在轴向平面上进行。

胎儿MRI越来越多地用于改善超声检测后疑似结构异常的诊断。胎儿MRI特别适用于检测脑出血,胼胝体异常,评估皮层发育<sup>[21]</sup>。此外,在胎儿MRI上可以比超声更好地检测到某些异常,如皮质畸形,脑裂畸形,移行异常和白质病变。与超声不同的是,MRI可以体现出完整的脑室和脑实质可视化。胎儿MRI的主要局限性是由于胎儿的活动而引起的图像质量差。胎儿脑MRI通常在妊娠20~24周进行,因为胎儿脑发育在这些时候更为明显,而且如果检测出有异常,仍然可以选择终止妊娠。

在超声检测没有任何异常的情况下,特别是在轻度或中度侧脑室增宽的情况下,胎儿MRI发现率有所不同,对于胎儿脑MRI所带来的附加好处仍然存在争议。在59例胎儿的前瞻性研究中,17%的病例发现胎儿MRI的附加结果<sup>[22]</sup>,如室管膜下灰质异位、胼胝体发育不全、透明隔膜缺失等异常,由此也能辅助解释基因检测的结果。

虽然胎儿MRI对脑室大小的分类评估与超声检测在90%的情况下是一致的,但是MRI检测中有25例(17%)显示其他异常。当特异性地观察侧脑室增宽的程度时,90例中轻度侧脑室增宽5例(6%),29例中度侧脑室增宽中有4例(14%),51例严重侧脑室增宽中有28例(57%)同时显示其他结构畸形<sup>[23]</sup>。值得注意的是,发现MRI检测异常部分取决于超声检查的质量,总体上比例从5%到50%不等<sup>[24]</sup>。

ACC是MRI检测最常见的异常,而超声检测却检测不出来。然而,在中度或重度侧脑室增宽中,增宽的脑室可能会使胼胝体模糊,而在超声检测中则可能使用彩色多普勒来寻找以确认部分或完整的ACC。有些研究者推荐在所有孤立性脑室增宽的情况下进行胎儿MRI检测<sup>[21]</sup>。目前国际上对胎儿侧脑室增宽的MRI的研究主要集中在疾病及相关并发症的诊断上。对于出生后不同程度的侧脑室增宽的胎儿随访及相关的研究甚少。

### 5.3 染色体微阵列分析技术

随着细胞和分子生物学技术的发展,基于染色体的芯片分析和高通量测序已被用于在全基因组水平上检测具有增宽的侧脑室的胎儿。虽然微缺失微重复患者与非整倍体患者相比临床表现较轻,但是致病性微缺失微重复所导致的异常不容忽视,可导致患者发育迟缓、智力偏低、自闭症等多种临床表现。

Schumann M等<sup>[25]</sup>最近研究了终止妊娠胎儿脑组织畸形的染色体拷贝数目变异(单倍体不足或敏感性基因组的缺失或增加)。在用染色体微阵列分析技术检测后,检测到7种致病性染色体拷贝数目变异和4种可能发生疾病的染色体拷贝数目变异,基于它们与先天性脑畸形的关系,在4个胎儿中检测到5种致病染色体拷贝数目变异,染色体区域分别为6p25.1-6p25.3(FOXC1),6q27,16p12.3,Xp22.2-Xp22.32(MID1)和Xp22.32-Xp22.33。此外,在1个胎儿中检测到1个涉及染色体区域3p26.3的可能致病的染色体拷贝数目变异,在9个未知临床意义的胎儿中检测到12个染色体拷贝数目变异。数据表明CNTN6和KLHL15参与ACC,RASD1和TPPRD在DWM中有染色体变异,以及ERMARD参与侧脑室增宽。

遗传自母体的CNVs(dup9p21.2,dup10p15.3)被发现在两个DWM患者中。而FOXC1缺失和FOXC1单核苷酸突变(MIM601090),ZIC1(MIM600470)和ZIC4(MIM608948)在几个DWM患者中均被发现<sup>[26]</sup>。

侧脑室增宽的病因复杂。超过25个基因与脑积水 and 主要额外的病理特征有关<sup>[27]</sup>。诊断为侧脑室增宽的胎儿携带0.78 Mb的染色体区域6q27的缺失。这些患者中最小的重叠缺失区域跨越1.7 Mb,包含DLL1,C6orf70(ERMARD),PHF10和THBS2。

## 6 侧脑室增宽的临床结局

临床上严重的侧脑室增宽多提示预后不良,常伴有严重的结构畸形和发育异常,其中心血管系统和中枢神经系统畸形是最常见的,临床上不利于胎儿预后,大部分孕妇会选择终止妊娠。

在孤立的侧脑室增宽患者中,通过对胎儿MRI数据进行体积分析,脑室体积与实质体积的比值越大,预后越差<sup>[28]</sup>。Kutuk M S等<sup>[29]</sup>发现较大的脑室容积和较长的脑室直径与较差的出生结果相关。然而,所研究的影像学特征均未能预测出生后的神经发育结局。尽管影像学特征对估计出生后存活率是有用的,但功能性结局却难以预测。

在孤立性轻度脑室增宽的情况下胎儿预后比较好。一些轻度单侧孤立性脑室增宽的胎儿可能代表胎儿正常的解剖变异,这些孩子有一定概率会造成神经缺陷,这些病症包括多动症,癫痫,步态异常和听力丧失。脑室增宽的进展性与结局的严重程度有关,侧脑室中-重度增宽时,会发生中枢神经系统异常,如ACC,枕骨脑膨出,多发性骨髓瘤和异位灰质,或染色体异常,颜面部异常和心脏缺陷<sup>[30]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] Cardoza J D, Goldstein R B, Filly R A. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium [J]. *Radiology*, 1988, 169 (3):711 - 714.
- [2] TONNI G, VITO I, PALMISANO M, et al. Neurological outcome in fetuses with mild and moderate ventriculomegaly [J]. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia : Revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 2016, 38 (9): 436 - 442.
- [3] TAKETANI K, YAMADA S, UWABE C, et al. Morphological features and length measurements of fetal lateral ventricles at 16 - 25 weeks of gestation by magnetic resonance imaging [J]. *Congenital Anomalies*, 2015, 55 (2): 99 - 102.
- [4] YAMASAKI M, NONAKA M, BAMBAY Y, et al. Diagnosis, treatment, and long - term outcomes of fetal hydrocephalus [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2012, 17 (6): 330 - 335.
- [5] Copp A J, Adzick N S, Chitty L S, et al. Spina bifida [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015, 1:15007.
- [6] JoóJG1, Csaba, SzigetiZ, et al. Isolated and ventriculomegaly - associated cases of spina bifida in genetic counseling: focus on fetal pathology [J]. *Pathol Res Pract*, 1994, 209(7): 51 - 52.
- [7] Jeret J S, Serur D, Wisniewski K, et al. Frequency of Agenesis of the Corpus Callosum in the Developmentally Disabled Population as Determined by Computerized Tomography [J]. *Pediatric Neurosurgery*, 1985, 12 (2):101 - 103.
- [8] Noguchi R, Abe K, Hamada H. Outcomes of patients with prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum in conjunction with ventriculomegaly [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290 (2): 237 - 242.
- [9] Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain: Review and proposed classification scheme [J]. *Mol Genet and Metab*, 2003, 80 (1 - 2):36 - 53.
- [10] Nomura M L, Barini R, De Andrade K C, et al. Congenital hydrocephalus: gestational and neonatal outcomes [J]. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2010, 282 (6):607.
- [11] SCALA C, FAMILIARI A, PINAS A, et al. Perinatal and long - term outcomes in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta - analysis [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2017, 49 (4): 450 - 459.
- [12] GEZER C, EKIN A, OZEREN M, et al. Chromosome abnormality incidence in fetuses with cerebral ventriculomegaly [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2014, 34(5): 387 - 391.
- [13] GRAHAM E, DUHL A, URAL S, et al. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity [J]. *The Journal of Maternal - fetal Medicine*, 2001, 10 (4): 258 - 263.
- [14] Stoll C, Dott B, Alembik Y, et al. Associated Malformations Among Infants With Neural Tube Defects [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2015, 155 (3):565 - 568.
- [15] Sepulveda W, Corral E, Ayala C, et al. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defects: prenatal identification with ultrasound [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2004, 23 (4):352.
- [16] WHITE A L, HEDLUND G L, BALE J F. Congenital cytomegalovirus infection and brain clefting [J]. *Pediatric Neurology*, 2014, 50 (3): 218 - 223.
- [17] MISONO S, SIE K C, WEISS N S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pediatric hearing loss [J]. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 2011, 137 (1): 47 - 53.
- [18] COLUGNATI F A, STARAS S A, DOLLARD S C. et al. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States [Z], 2007.
- [19] SONEK J, CROOM C. Second trimester ultrasound markers of fetal aneuploidy [J]. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2014, 57 (1): 159 - 181.
- [20] 董素贞,朱铭,钟玉敏,等. MRI 在胎儿神经系统畸形诊断中的应用 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2009, 15(5):391 - 395.
- [21] CARDOEN L, DE CATTE L, Demaerel P, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnostic work - up of fetal ventriculomegaly [J]. 2011, 3(3):159 - 163.
- [22] Kandula T, Fahey M, Chalmers R, et al. Isolated ventriculomegaly on prenatal ultrasound: What does fetal MRI add? [J]. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology*, 2015, 59 (2): 154 - 162.
- [23] GRIFFITHS P D, REEVES M J, Morris JE, et al. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging [J]. *Ajnr Am J Neuroradiol* 2010, 31(1): 106 - 111.
- [24] MANGANARO L, SAVELLI S, Francioso A et al. Role of fetal MRI in the diagnosis of cerebral ventriculomegaly assessed by ultrasonography [J]. *La Radiologia medica*, 2009, 114 (7): 1013 - 1023.
- [25] SCHUMANN M, HOFMANN A, KRUTZKE S K, et al. Array - based molecular karyotyping in fetuses with isolated brain malformations identifies disease - causing CNVs [J]. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2016: 8(1):11.
- [26] DELAHAYE A, KHUNG - SAVATOVSKY S, ABOURA A, et al. Pre - and postnatal phenotype of 6p25 deletions involving the FOXC1 gene [J]. *American Journal of medical Genetics Part A*, 2012, 158A(10): 2430 - 2438.
- [27] TULLY H M, DOBYNS W B. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes [J]. *European Journal of Medical Genetics*, 2014, 57 (8): 359 - 368.
- [28] Haratz K, Nardoza L M, de Oliveira P S, et al. Morphological evaluation of lateral ventricles of fetuses with ventriculomegaly by three - dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging: correlation with etiology [J]. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2011, 284(2):331 - 336.
- [29] KUTUK M S, OZGUN M T. Uludag S et al. Acute pulmonary failure due to pulmonary edema during tocolytic therapy with nifedipine [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2013, 288 (4):953 - 954.
- [30] CHIU T H, HALIZA G, LIN Y H, et al. A retrospective study on the course and outcome of fetal ventriculomegaly [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2014, 53 (2): 170 - 177.