

儿童偏头痛诊断和治疗新进展

相宇 张颖 易致 杨成青 李菲 薛姣 刘凯璇 宋振凤

(青岛大学附属医院儿童神经内科, 山东 青岛 266555)

[摘要] 偏头痛是一种儿童常见的失能性神经系统疾病,严重影响着儿童的身心健康。近年来儿童偏头痛发病率及致残率逐年增高,但其发病机制目前尚不完全清楚。本文详细综述了儿童偏头痛的临床表现和最新的分类诊断标准,总结其病理生理学机制及遗传学研究进展,并探讨了儿童偏头痛的急性治疗、预防性治疗以及其他最新治疗方法。

[关键词] 偏头痛;诊断;病因学;治疗学;儿童;综述

[中图分类号] R747.2;R748 **[文献标志码]** A

NEW ADVANCES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PEDIATRIC MIGRAINE XIANG Yu, ZHANG Ying, YI Zhi, YANG Chengqing, LI Fei, XUE Jiao, LIU Kaixuan, SONG Zhenfeng (Department of Pediatric Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266555, China)

[ABSTRACT] Migraine is one of the most common disabling neurological diseases in children and seriously affects the physical and mental health of children. The incidence and disability rates of migraine are gradually increasing in recent years, but its pathogenesis remains unclear. This article mainly reviews the clinical manifestations of pediatric migraine and the latest classification and diagnostic criteria, summarizes the pathophysiological mechanism of pediatric migraine and genetic research advances, and discusses the acute treatment, preventive treatment, and latest treatment methods for pediatric migraine.

[KEY WORDS] Migraine disorders; Diagnosis; Etiology; Therapeutics; Child; Review

偏头痛是一种常见的致残性原发性头痛障碍疾病^[1]。2016 年全球疾病负担研究显示,偏头痛是致残的第二大原因,其致残率超过所有其他神经系统疾病的总和^[2]。儿科总体偏头痛患病率约为 7.7%,5~10 岁儿童的患病率为 5%,青少年的患病率约为 15%,并且随着年龄的增长呈上升趋势^[3-4],严重影响儿童的生活质量,正确的诊治对患儿自身、家庭、学校以及社会均有重要意义。本文以《国际头痛分类第 3 版(ICH D-3)》^[1]、《美国儿童青少年偏头痛的紧急治疗指南》^[5]、《美国预防儿童偏头痛药物治疗指南》^[6]、《中国偏头痛防治指南》^[7]、《中国偏头痛诊治指南(2022 版)》^[8]为依据,综述了儿童偏头痛的临床表现和最新的分类诊断标准,总结其病理生理学机制及遗传学研究进展,并探讨了儿童偏头痛的急性治疗、预防性治疗以及其他最新治疗方法。

1 偏头痛的诊断评估

偏头痛分为无先兆偏头痛和有先兆偏头痛两种主要类型^[1]。无先兆偏头痛是有特征性头痛表现和伴随症状的一种临床综合征,通常为反复头痛发作,每次持续约 4~72 h,头痛表现为单侧、搏动性、中重度疼痛或进行日常体力活动时头痛加重,常伴有对光或声音敏感,以及恶心、呕吐、皮肤痛觉超敏等症状^[1,9]。需要注意的是小于 18 岁的患者双侧头痛较多见,儿童偏头痛可持续 2~72 h,如果患者在头痛发作过程中入睡,醒后头痛消失,则头痛结束时间按睡醒时间估算^[1]。有先兆偏头痛主要表现为头痛发作前或发作时出现短暂的可完全恢复的视觉、感觉或其他中枢神经系统症

状^[1]。视觉先兆是最常见的先兆表现^[1],部分患者可能将视觉先兆描述为眼前出现锯齿状线条或闪烁的灯光^[9],可应用视觉先兆评分量表进行评估。其次为感觉先兆,患者常描述为身体某一部位的麻木感,可伴随其他症状出现,也可单独出现^[1,9]。临床少见的先兆症状为语言障碍,通常表现为失语,但失语类型难以区分^[3]。

偏头痛的诊断主要依据患者提供的头痛病史,借助头痛日记来记录头痛的模式和频率及其伴随症状(如恶心、畏光和畏声)以及急性药物使用情况,可帮助临床医师更好地使用 ICH D-3 标准来明确诊断^[10],儿童可采用画画的方式来描述头痛特点。通过使用偏头痛筛查工具,可以提高偏头痛的诊断率。临床常用的筛查工具有三项 ID 偏头痛问卷和五项偏头痛筛查问卷(MS-Q)^[10]。

患有偏头痛的儿童均应进行全面的神经系统查体。对于有偏头痛病史且神经系统查体正常儿童,通常不需要进行神经影像学检查^[11]。对于有癫痫病史、近期头部外伤史、头痛的性质或持续时间有明显变化、有局部神经功能缺损症状或者眼科检查发现视乳头水肿的患者,则应该考虑进行神经影像学检查^[11-12]。

2 偏头痛发生的病理生理学机制

目前关于偏头痛发生的病理生理学机制尚无统一观点,主要的假说有血管源学说、神经源学说、三叉神经血管学说。血管源学说认为血管的异常舒缩是导致偏头痛发生的主要原因。但近年来随着技术的发展,许多研究都显示偏头痛发作期的血管直径与发作间期无明显差异。如 2018 年 CHEN 等^[13]通过采用结构和 3D 伪连续动脉旋转标记(3D pc-ASL)技术,发现偏头痛患者发作期末观察到大脑灌注明显下降的

[收稿日期] 2022-11-19; [修订日期] 2023-01-18

[基金项目] 山东省自然科学基金青年项目(ZR2021QH042)

[通讯作者] 宋振凤, Email:17853290621@163.com

现象。目前已较少单独采用该理论解释偏头痛。

神经源学说认为皮质扩散抑制(CSD)是偏头痛患者主要的病理生理改变^[14-15]。CSD是由皮质神经元和神经胶质细胞中缓慢传播的去极化波引发的,随后是超极化波以3~5 mm/min的速度穿过皮质,这一过程伴随着离子稳态的巨大变化和神经递质释放^[16]。影像学证实CSD可以导致大脑受累半球的初始低灌注和随后发生的高灌注^[17]。根据目前研究,CSD被认为是导致偏头痛先兆症状的主要病理生理学机制^[18-19]。

三叉神经血管学说认为:一方面,内源性或者外源性因素刺激颅内疼痛敏感组织(包括颅内大血管、硬脑膜等),激活三叉神经血管系统,释放多种血管活性神经肽,其中包括P物质、降钙素基因相关肽(CGRP)、神经激肽A,引发瀑布样级联反应,促使血管扩张、血管壁通透性增加,致血浆蛋白渗出,肥大细胞脱颗粒,多种细胞因子释放,产生无菌性神经源性炎症,进而导致头痛发作^[20-21];另一方面,内源性镇痛调节系统通过5-羟色胺等神经递质调节三叉神经的疼痛传导通路,从而达到镇痛作用,如果该系统功能发生异常,将导致偏头痛发作^[18]。

3 偏头痛发生的遗传学研究

偏头痛患者中,有家族史的比例较高,估计遗传率约为42%^[22]。然而,确定偏头痛的相关基因仍然是一项巨大的挑战^[15]。基于人群的双生子和家系研究表明,偏头痛是一种复杂的神经系统疾病,其特征可能源于基因-基因和基因-环境的相互作用,但也可能还存在着其他未知因素^[15,22]。全基因组关联研究已经确定了大约40个与偏头痛相关的基因位点^[23]。目前已经明确基因位点的偏头痛单基因遗传病有常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病、视网膜血管病伴白质脑病、家族性睡眠后期综合征和偏瘫型偏头痛^[19]。遗传学研究显示,偏头痛大多为多基因遗传,但偏头痛相关的单基因综合征除外,如家族性偏瘫性偏头痛(FHM)^[24]。FHM是一种罕见的单基因常染色体显性偏头痛亚型^[14],该病3个主要致病基因为CACNA1A(FHM 1型)、ATP1A2(FHM 2型)以及SCN1A(FHM 3型)^[24]。

4 儿童偏头痛的治疗

儿童偏头痛的治疗应包括识别诱发因素、急性期治疗及预防性治疗3个部分。

4.1 儿童偏头痛诱发因素的识别

识别偏头痛的诱发因素对患儿的治疗非常重要。偏头痛的诱发因素很多,主要分为心理诱因、生理诱因和环境诱因。心理诱因包括压力(如患儿繁重的课程安排、与同龄人间的竞争压力等)、焦虑和抑郁(如父母关系不和导致家庭关系紧张、父母对患儿过高的要求标准等);生理诱因包括发烧、疲劳、睡眠不足等;环境诱因包括荧光灯、强光、闪烁光、气压变化、高海拔或海拔变化、强烈气味以及快速温度变化等^[12]。既往研究显示,儿童偏头痛与睡眠障碍呈现双向关

联^[25-26],即儿童偏头痛可导致睡眠障碍,睡眠障碍又可反向加重儿童偏头痛,因此行为干预(如行为认知疗法)可能对治疗儿童偏头痛和睡眠障碍均有效。准确识别儿童偏头痛的诱发因素,并尽量避免诱发因素的刺激,可帮助患儿降低偏头痛发作频率,但无法完全消除偏头痛。而充足的睡眠、健康的饮食、适当的体育活动、合理的时间规划等生活方式的调整均可有效预防偏头痛的发作。

4.2 儿童偏头痛急性期的治疗

卧床休息可以缓解轻度偏头痛患儿的急性期头痛的症状^[10],患儿头痛发作时,在黑暗、安静环境中休息可有效减轻症状^[3]。当患儿偏头痛发作不能耐受或持续头痛加重时应及时进行药物治疗^[3]。急性期治疗的目标是通过选择正确的治疗药物来降低患者头痛的程度和持续时间,提高患者的生存质量,同时应为患者及其家属提供头痛急性发作时的应急处理方案^[27]。

4.2.1 一线药物 目前国内外强力推荐的儿童偏头痛急性期治疗一线药物为非甾体抗炎药,包括布洛芬、阿司匹林和双氯芬酸^[10]。对乙酰氨基酚可以用于3个月以上婴儿,布洛芬可用于6个月以上儿童,萘普生可用于6岁以上或者体质量25 kg以上的儿童^[7]。

4.2.2 二线药物 非处方镇痛药不能充分缓解头痛时,应服用曲坦类药物(5-羟色胺1B/1D受体激动剂)。目前,对于12岁及以上儿童,美国食品药品监督管理局批准使用阿莫曲坦、舒马曲坦和佐米曲坦,对于6~17岁儿童,批准使用利扎曲坦^[5]。目前在我国上市的二线药物仅为舒马曲坦、佐米曲坦和利扎曲坦,但只有利扎曲坦说明书中提及可用于6~17岁儿童,其他两种药物均不推荐儿童使用。

曲坦类药物禁忌证较多,如禁用于缺血性心脏病、冠状动脉狭窄、偏瘫或基底偏头痛的患者^[5]。虽然这些禁忌证在儿童中并不常见,但也应引起临床医师注意,以免导致患者病情恶化。

4.2.3 三线药物 当二线药物治疗失败(至少连续3次应用二线药物治疗且每次治疗足疗程,但偏头痛仍没有缓解或效果不明显),或者有曲坦类药物使用禁忌时,临床医师可以尝试使用5-羟色胺1F受体激动剂(Ditans)或CGRP受体拮抗剂(Gepants)治疗急性期的偏头痛患儿^[10]。拉米地坦是唯一获批应用于成人急性偏头痛治疗的5-羟色胺1F受体激动剂^[10],针对儿童的I期临床试验结果显示,体质量15~40 kg患儿使用100 mg的剂量和体质量>40 kg患儿使用200 mg剂量,其安全性和耐受性与成人相当^[28],但还需要进一步试验明确该药物在儿童中的安全性^[29]。抗CGRP单克隆抗体已被证明对成人偏头痛治疗有效,但长期的安全性数据以及针对儿童患者的数据尚不明确^[30-31]。

4.3 儿童偏头痛的预防性治疗

儿童偏头痛预防性治疗的目的是减少偏头痛发作的频率、持续时间或严重程度,而不是治愈偏头痛^[24]。临床医生应将此目的告知患儿及其家属,以便能在治疗预期方面达成一致。何时开始患儿的偏头痛预防性治疗,各个国家不尽相

同,但通常建议对每月至少有 2 d 偏头痛发作且治疗后仍不能进行正常生活和学习的偏头痛患儿进行预防性治疗^[24]。

美国神经病学会和美国头痛学会共同发布的预防儿童偏头痛的药物指南中,综合分析了预防性药物的证据分级^[6],该指南推荐应用阿米替林联合行为认知疗法来预防偏头痛(A 级),但在应用阿米替林时需告知患儿及其家属阿米替林的潜在不良反应,如有自杀的风险,并取得患儿及其家属积极配合^[6]。氟桂利嗪是非选择性钙离子通道阻滞剂,口服氟桂利嗪与安慰剂相比可有效降低偏头痛发作频率,最常见的不良事件是镇静和体质量增加,目前对于氟桂利嗪的儿科用量尚无统一标准^[32]。多项尼莫地平预防偏头痛的研究结果,均未能显示出其疗效优于安慰剂,因此不推荐临床使用^[7]。在儿童中使用托吡酯、阿米替林和普萘洛尔进行预防性药物治疗的随机对照试验较少。在一项安慰剂对照试验中,托吡酯和阿米替林预防 8~17 岁患者偏头痛的效果并不优于安慰剂^[24]。对预防性用药产生应答的定义通常为头痛频率减少至少 50%^[11]。专家建议应用偏头痛预防治疗药物时通常需要 6~8 周的滴定时间,以减少因药物不良反应导致的停药^[33]。大多数临床医师建议在达到缓解后继续进行 6~12 个月的维持治疗,之后才是药物减量阶段,最后在患者偏头痛无复发的情况下停药^[11]。

4.4 儿童偏头痛的最新治疗策略

在过去的 5 年中,偏头痛的治疗取得了巨大进展,基于病理生理学机制的新型治疗方法减轻了患者的头痛症状,降低了患者的治疗费用。外周神经阻滞疗法和肉毒毒素治疗针对成人偏头痛患者疗效显著,但其在儿童偏头痛中的有效性还需要更多高质量证据支持^[34]。肉毒毒素已获批用于成人的慢性偏头痛治疗,然而,一项应用肉毒毒素治疗儿童偏头痛的随机对照试验结果显示,与安慰剂相比,肉毒毒素对偏头痛的治疗并没有显著疗效^[3,26]。目前上市的可用于治疗偏头痛的电装置(如三叉神经电刺激器、无创迷走神经刺激器、单脉冲经颅磁模拟器远程神经电调节装置等)在临床应用数据较少,且其在儿童中的有效性尚无证据支持^[26,34]。未来可在药物难以缓解的偏头痛患儿中尝试使用电设备进行临床试验。目前最有希望的新治疗靶点是调节下丘脑活动以及参与疼痛传递的离子通道^[35]。后续应加强对偏头痛分子机制的研究,以开辟有效预防偏头痛的新途径^[35]。

综上所述,儿童偏头痛的诊断依据主要来源于儿童及其监护人的病史询问。儿童可通过写头痛日记、画画等方式来记录头痛的特征。对于偏头痛的病理生理机制研究目前尚未完全清楚,CSD 可能会导致先兆症状,三叉神经血管系统的激活可能是偏头痛的潜在机制。儿童偏头痛的治疗包括识别诱因、急性期治疗、预防性治疗。识别儿童偏头痛的诱发因素并尽量避免,可帮助患儿降低偏头痛发作频率。急性期及时治疗及预防性治疗可改善患儿生活质量及致残率。新型治疗方法目前已在成人偏头痛患者中取得较好治疗效果,但在儿童偏头痛患者中应用的安全性和有效性证据较少。未来,还需在成人试验的基础上,开展更多的、针对儿童

偏头痛患者的临床试验研究,深入探讨偏头痛的分子机制,以确定潜在的治疗靶点,并根据每例患者的偏头痛具体特征制定个体化治疗方案。

作者声明:相宇、张颖、易致、杨成青、李菲、薛姣、刘凯旋参与了研究设计;相宇、宋振凤、张颖参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在相关利益冲突。

[参考文献]

- [1] HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018,38(1):1-211.
- [2] CHARLSON F J, FERRARI A J, SANTOMAURO D F, et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016[J]. Schizophr Bull, 2018,44(6):1195-1203.
- [3] GREENE K, IRWIN S L, GELFAND A A. Pediatric migraine: An update[J]. Neurol Clin, 2019,37(4):815-833.
- [4] BURCH R, RIZZOLI P, LODER E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: Figures and trends from government health studies[J]. Headache, 2018,58(4):496-505.
- [5] OSKOU M, PRINGSHEIM T, HOLLER-MANAGAN Y, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society[J]. Neurology, 2019,93(11):487-499.
- [6] OSKOU M, PRINGSHEIM T, BILLINGHURST L, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society[J]. Neurology, 2019,93(11):500-509.
- [7] 中华医学会疼痛学分会头痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016,22(10):721-727.
- [8] 中国医师协会神经内科医师分会,中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会,董钊,等. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022,28(12):881-898.
- [9] WALTER K. What is migraine? [J]. JAMA, 2022,327(1):93.
- [10] EIGENBRODT A K, ASHINA H, KHAN S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps[J]. Nat Rev Neurol, 2021,17(8):501-514.
- [11] ZHANG N S, ROBBINS M S. Migraine[J]. Ann Intern Med, 2023,176(1):ITC1-ITC16.
- [12] YOUSSEF P E, MACK K J. Episodic and chronic migraine in children[J]. Dev Med Child Neurol, 2020,62(1):34-41.
- [13] CHEN Z Y, CHEN X Y, LIU M Y, et al. Evaluation of gray

- matter perfusion in episodic migraine using voxel-wise comparison of 3D pseudo-continuous arterial spin labeling[J]. *J Headache Pain*, 2018,19(1):36.
- [14] DODICK D W. Migraine[J]. *Lancet*, 2018,391(10127):1315-1330.
- [15] ASHINA M, TERWINDT G M, AL-KARAGHOLI M A, et al. Migraine: Disease characterisation, biomarkers, and precision medicine[J]. *Lancet*, 2021,397(10283):1496-1504.
- [16] VGONTZAS A, BURCH R. Episodic migraine with and without aura: Key differences and implications for pathophysiology, management, and assessing risks[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018,22(12):78.
- [17] COBB-PITSTICK K M, MUNJAL N, SAFIER R, et al. Time course of cerebral perfusion changes in children with migraine with aura mimicking stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018,39(9):1751-1755.
- [18] KHAN J, ASOOM L I A, SUNNI A A, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 139:111557.
- [19] FERRARI M D, GOADSBY P J, BURSTEIN R, et al. Migraine[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022,8(1):2.
- [20] RAMACHANDRAN R. Neurogenic inflammation and its role in migraine[J]. *Semin Immunopathol*, 2018,40(3):301-314.
- [21] CHAN C, WEI D Y, GOADSBY P J. Biochemical modulation and pathophysiology of migraine [J]. *J Neuroophthalmol*, 2019,39(4):470-479.
- [22] POLDERMAN T J, BENYAMIN B, DE LEEUW C A, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies[J]. *Nat Genet*, 2015,47(7):702-709.
- [23] DE BOER I, VAN DEN MAAGDENBERG A M J M, TERWINDT G M. Advance in genetics of migraine[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019,32(3):413-421.
- [24] ASHINA M. Migraine[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1866-1876.
- [25] PAVKOVIC I M, KOTHARE S V. Migraine and sleep in children: A bidirectional relationship[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 109:20-27.
- [26] HOVAGUIMIAN A, ROTH J. Management of chronic migraine[J]. *BMJ*, 2022,379:e067670.
- [27] RAO R, HERSHEY A D. An update on acute and preventive treatments for migraine in children and adolescents[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020,20(10):1017-1027.
- [28] ALQAHTANI M, BARMHERZIG R, LAGMAN-BARTOLOME A M. Approach to pediatric intractable migraine [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021,21(8):38.
- [29] MARTINELLI D, BITETTO V, TASSORELLI C. Lasmiditan: An additional therapeutic option for the acute treatment of migraine[J]. *Expert Rev Neurother*, 2021,21(5):491-502.
- [30] SZPERKA C L, VANDERPLUYM J, ORR S L, et al. Recommendations on the use of anti-CGRP monoclonal antibodies in children and adolescents[J]. *Headache*, 2018,58(10):1658-1669.
- [31] SACCO S, AMIN F M, ASHINA M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention—2022 update[J]. *J Headache Pain*, 2022,23(1):67.
- [32] STUBBERUD A, FLAAEN N M, MCCRORY D C, et al. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: A systematic review with meta-analysis[J]. *Pain*, 2019,160(4):762-772.
- [33] KACPERSKI J, GREEN A, QAISER S. Management of chronic migraine in children and adolescents: A brief discussion on preventive therapies[J]. *Paediatr Drugs*, 2020,22(6):635-643.
- [34] LOH N R, WHITEHOUSE W P, HOWELLS R. What is new in migraine management in children and young people? [J]. *Arch Dis Child*, 2022,107(12):1067-1072.
- [35] ASHINA M, BUSE D C, ASHINA H, et al. Migraine: Integrated approaches to clinical management and emerging treatments[J]. *Lancet*, 2021,397(10283):1505-1518.
- (本文编辑 耿波 厉建强)
-
- (上接第 90 页)
- [43] CAETANO A C, ZAMARIAN A C, ARAUJO-JÚNIOR E, et al. Assessment of intracranial structure volumes in fetuses with growth restriction by 3-dimensional sonography using the extended imaging virtual organ computer-aided analysis method[J]. *J Ultrasound Med*, 2015,34(8):1397-1405.
- [44] 钱柏伶,解丽梅. 超声判断脊髓圆锥末端位置方法的研究进展[J]. *生物医学工程与临床*, 2017,21(5):559-563.
- [45] SMITH K, NEVILLE-JAN A, FREEMAN K A, et al. The effectiveness of bowel and bladder interventions in children with spina bifida[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2016,58(9):979-88.
- [46] XU H X, LU M D, XIE X H, et al. Three-dimensional contrast-enhanced ultrasound of the liver: Experience of 92 cases [J]. *Ultrasonics*, 2009,49(3):377-385.
- [47] OIKONOMOU E, SIDDIQUE M, ANTONIADES C. Artificial intelligence in medical imaging: A radiomic guide to precision phenotyping of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2020,116(13):2040-2054.
- [48] KONUR U. Computerized detection of spina bifida using SVM with Zernike moments of fetal skulls in ultrasound screening [J]. *Biomed Signal Process Control*, 2018,43:18-30.
- [49] XIE H N, WANG N, HE M, et al. Using deep-learning algorithms to classify fetal brain ultrasound images as normal or abnormal[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020,56(4):579-587.
- [50] 李江华,周伟娜,马征戈,等. 多模式多模式超声在胎儿非严重闭合性脊柱裂筛查中的应用[J]. *分子影像学杂志*, 2021,44(5):853-855.
- (本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)