

胎儿医学实用技术新进展专题讨论

胎儿宫内治疗的现状及进展	孙路明 段 涛
三维及四维超声在胎儿医学中的应用	严英榴
MRI 在胎儿医学中的应用	陈荟竹 李昌宪 宁 刚
染色体微阵列技术在产前诊断中的应用	周 祎 谢英俊
胎儿染色体非整倍体的无创 DNA 产前检测	边旭明
胎儿宫内输血术及其并发症	魏 瑗 赵扬玉

文章编号: 1003-6946(2013)05-321-04

胎儿宫内治疗的现状及进展

孙路明 段 涛

(同济大学附属第一妇婴保健院, 上海 200040)

中图分类号: R714.5

文献标识码: B

随着超声影像学技术及分子生物学技术的发展,越来越多的胎儿疾病在产前被筛查和诊断出来,近十几年来胎儿宫内手术的发展使得一部分胎儿疾病得以在出生前得到干预和治疗,以提高新生儿抢救成功率,降低围生儿发病率和死亡率。本文结合相关文献报道,介绍胎儿宫内治疗开展的现状及其进展。

1 胎儿宫内治疗必须遵循的原则

绝大多数的胎儿治疗为侵入性操作,存在一定的胎儿丢失率,所以进行任何胎儿治疗前都需要反复评估手术带来的益处和它本身存在的弊端。应该了解,绝大多数的胎儿疾病可以等待至胎儿出生后进一步治疗,仅在某些情况下,胎儿宫内的病情恶化危及至胎儿的安全才需要进行胎儿干预。干预的目的是阻止疾病进一步恶化或为产后治疗创造进一步的条件。国际胎儿医学及治疗协会提出了胎儿治疗必须遵循的原则,包括:①必须对胎儿疾病进行精确地诊断与分期;②熟悉胎儿疾病的自然病程;③目前确无有效的产后治疗方法;④动物模型证实手术确为可行,能够改善不良结局;⑤手术必须在胎儿医学中心进行,经过伦理讨论,充分告知家属胎儿宫内干预的利弊及对母胎带来的风险^[1]。尽管这些原则是在 20 多年前提出的,但至今仍然被今天的胎儿医学专家们严格遵循。一项胎儿宫内治疗技术的认可,需要多中心参与的前瞻性研究作支持。

2 胎儿宫内治疗的临床分类

根据治疗的手段可以分为胎儿药物治疗、胎儿手术治疗、胎儿基因治疗等。其中胎儿手术可以分为开放性宫内手术、微创性胎儿手术(包括胎儿镜手术、引流术、宫内输血术等)。目前较为广泛应用的分类依据是按照胎儿治疗作用的部位进行分类。

2.1 作用于胎儿附属物(胎盘、胎膜及脐带)的治疗

例如对双胎输血综合症的胎盘吻合血管进行胎儿镜下的激光电凝;针对羊膜带综合征胎儿的松解粘连术以避免胎儿肢端发育不良;对胎盘绒毛膜血管瘤的胎儿进行脐静脉穿刺行宫内输血术等。

2.2 作用于胎儿的治疗 例如针对先天性膈疝胎儿

进行的胎儿镜下支气管堵塞术;针对下尿路梗阻胎儿进行膀胱-羊膜腔分流术;对胸腔占位胎儿进行胸腔占位性病变的切除;对开放性神经管缺陷胎儿进行手术修补;对心律失常胎儿进行药物复律避免胎儿出现水肿。

3 目前常见的胎儿疾病及其相对应的宫内治疗措施

3.1 胎儿下尿道梗阻 胎儿下尿道梗阻是包含了一组胎儿发育异常的总称,常见的病因包括尿道闭锁、后尿道瓣膜、梅干腹综合征等;也可以是更为复杂的遗传综合征在泌尿系统的体现。严重的尿液排泄受限,尿道梗阻可以导致胎儿肾盂积水,引起胎儿宫内多发性的发育异常包括关节挛缩、压迫性畸形、肺发育不良等。这些发育异常可以严重地影响胎儿预后,大大增加围生儿的死亡率。

目前针对这种疾病,可以采取膀胱-羊膜腔引流术进行一种暂时性的宫内干预。其目的是使得胎儿的尿液从梗阻的膀胱向羊膜腔内转移,使得宫内的环境利于胎肺的发育,减少脐带事故的发生,增加出生后的存活率。但这种手术并非针对引起尿道梗阻的病因进行治疗。

目前针对这种疾病,可以采取膀胱-羊膜腔引流术进行一种暂时性的宫内干预。其目的是使得胎儿的尿液从梗阻的膀胱向羊膜腔内转移,使得宫内的环境利于胎肺的发育,减少脐带事故的发生,增加出生后的存活率。但这种手术并非针对引起尿道梗阻的病因进行治疗。

胎儿手术治疗的指征为胎儿存在羊水过少,巨膀胱

通讯作者: 段 涛

胱 双侧肾盂积水 核型分析正常 排除其他结构异常的胎儿。手术方法是在超声连续监护下进行穿刺手术 将引流导管一端放置在胎儿膀胱内 固定导管 导管远端进入羊膜腔内 从而达到引流胎儿尿液的目的。手术相关并发症为暂时性的膀胱痿导致的尿性腹水、绒毛膜羊膜炎、胎膜早破、早产等。从远期随访观察 胎儿的预后取决于引起胎儿下尿道梗阻的病因。后尿道瓣膜胎儿的预后较尿道闭锁、梅干腹综合征胎儿的预后好。后尿道瓣膜胎儿宫内治疗的最新进展是对宫内的胎儿进行膀胱镜手术引流尿液 利用激光消融尿道瓣膜 但其疗效尚在临床科研评价中。

3.2 胎儿先天性肺囊腺瘤样病变 先天性肺囊腺瘤样病变是来自支气管源性的肿瘤 往往在产前超声下须与隔离肺、膈疝、畸胎瘤等进行鉴别。先天性肺囊腺瘤样病变通常分为 3 型: 大囊泡型、小囊泡型和混合型。巨大的先天性肺囊腺瘤样病变可能引起胎儿纵隔移位和胎儿血流动力学的紊乱 导致非免疫性水肿的发生。一旦胎儿出现水肿 胎儿的预后变差 死亡率增高。巨大的肿块也会导致胎儿食管受压 吞咽羊水困难 导致羊水过多、早产。

对于大囊泡型先天性肺囊腺瘤样病变可以通过穿刺引流进行治疗 目的是解除大囊肿对胸腔脏器的压迫 利于胎肺的复张 穿刺抽吸的液体也可进行病毒的测定帮助鉴别病因(乳糜性和病毒性)。穿刺后囊液再度积聚是考虑放置引流管的指征。根据费城儿童医院(CHOP) 的研究 放置引流管相较于单纯穿刺抽液 手术能够减少胎儿发生水肿 胎儿的存活率达 74%。如同膀胱-羊膜腔引流 引流管放置在胸腔内也存在移位的可能 一般移位并不损伤到胎儿 但如果放置不当可能存在血管的损伤。

对于巨大先天性肺囊腺瘤样病变(小囊泡型或混合型) 或胎儿已经合并水肿 可考虑行宫内开放性手术进行肿块切除术。该手术是否施行取决于孕龄及胎肺的成熟度。如孕周大于 32 周 应考虑促胎肺成熟及早分娩 在出生后进行相应的手术切除; 对小于 32 周的胎儿 考虑胎儿期手术干预。根据文献回顾 发现在高度选择的病例中实施胎儿手术 技术上可行 可以逆转胎儿的水肿。成功的关键还在于术后母胎的监测与管理 以及对于早产的诊治。

3.3 先天性膈疝 随着超声技术的发展 先天性膈疝大多能在产前得到诊断 患儿家庭往往面临不同的选择: 终止妊娠、出生后治疗或宫内干预。对于胎肺发育程度的判断有助于选择处理方案。目前普遍公认的预测方法是胎儿肺头比(lung head ratio, LHR)^[2]。其中计算观测与期待 LHR 的比值(O/E LHR) 是独立于孕龄用于评估胎儿预后的较好方法。

当 O/E LHR<15% 胎儿存在严重的肺发育不良 几乎无法存活; 当 O/E LHR 在 15% ~ 25% 时 胎儿的存活率约 15%。除此以外 胎儿的存活率约在 60%。针对先天性膈疝的宫内治疗从宫内开放性手术走到了现今胎儿镜下的支气管堵塞术。开放性手术是通过切开母体子宫 暴露胎儿手术部位 对“肝下型”膈疝尝试“2 步法”技术尝试闭合膈肌 但研究发现尽管胎儿手术组的死亡率不高 但出生后婴儿的生存率并未得到改善。这往往提示“肝下型”的膈疝即使不经过宫内治疗可能也有较良好的转归。对于肝脏疝 由于肝脏回纳至腹腔可能引起胎儿死亡 故目前暂无法在宫内得到彻底的修复。

经过研究发现 在宫内堵塞胎儿气管能够促使肺膨胀 疝内容物脏器回纳 从而纠正肺发育不良。Deprest 等于 1998 年提出了在胎儿镜下应用气囊进行胎儿气管封堵术(fetoscopic endoluminal tracheal occlusion, FETO) 并于 2004 年报道了世界上首次成功实施 FETO 并存活病例。由于 FETO 不必切开子宫即完成胎儿气管球囊封堵操作 与以往的手术相比可以缩短手术时间 降低喉神经和气管损伤的风险 且不易发生出血、肺水肿、胎盘早剥、感染等孕妇并发症。已有临床资料证明 FETO 改善了部分严重先天性膈疝胎儿的预后 从而成为目前最值得期待的一种宫内干预方式。FETO 的操作流程主要为: 超声引导下的经皮穿刺将特制的套管针经腹壁羊膜腔穿刺 置入胎儿镜 再将胎儿镜置入胎儿口部 经喉至气管隆突 放置气囊并使其充盈膨胀堵塞气管。FETO 气囊的取出主要有两种方式: ①在胎儿分娩过程中 通过气管镜取出气囊或行气管穿刺将气囊刺破。此项技术需要子宫外产时处理(ex-utero intrapartum treatment, EX-IT)。②在分娩前(孕 34 周) 通过胎儿镜将气囊取出 或在超声引导下刺破气囊。根据相关研究 对于严重的先天性膈疝 宫内治疗的益处大于胎儿出生后治疗^[3]。对于严重的先天性膈疝治疗还处在不断探索和实践过程中 需要更多的临床多中心研究进一步验证。

3.4 脊髓脊膜膨出 尽管脊髓脊膜膨出并非致死性的先天性缺陷 但可能带来严重的并发症。目前超声技术的发展使得该疾病可以在早孕期被检查出来 最晚在中孕大结构筛查的时候也可以发现。消极等待产后再进行治疗往往效果不佳 于是近年来提出了产前进行宫内干预的尝试。早期的动物试验证实产前治疗是可能的。在早期的临床研究中 CHOP 的经验发现对胎儿在产前进行微创的分层修补可以降低胎儿出生后脑疝的发生 减少了出生后的脑脊液引流术 提高了患儿下肢和膀胱功能。Adzick 等有脊髓

脊膜膨出的胎儿进行了一项随机对照研究,比较了孕 26 周前进行宫内手术和胎儿出生后再进行外科治疗的胎儿近期和远期结局,发现产前治疗组出生后脑脊液分流术的实施率(68%)显著低于产后手术组(98%)($P < 0.001$),出生后 30 个月幼儿的精神认知功能和运动功能的发育情况显著优于产后治疗组($P < 0.007$)。但宫内手术存在相应的母体及胎儿风险。与产后手术组的胎儿比较,产前组约 13% 的胎儿在孕 30 周前分娩,1/3 经过宫内开放性手术的孕妇分娩时子宫瘢痕菲薄^[4]。

3.5 双胎输血综合征 双胎输血综合征(twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS)是指在单绒毛膜双羊膜囊双胎,在宫腔内一胎儿(供血儿)通过胎盘内的血管吻合向另一胎儿(受血儿)输血,导致供血儿血容量减少,全身脏器灌注不足致羊水过少、膀胱消失和重度贫血;受血儿灌注过多导致的羊水过多,心脏负荷过重导致心功能不全。根据文献报道,不经过治疗的 TTTS,围生儿的死亡率高于 90%。

传统的治疗方法是针对羊水过多的受血儿进行连续多次的快速羊水减量,目的是减轻羊膜腔的压力达到延长妊娠的目的。但这项技术并非针对 TTTS 的根本病因进行治疗,手术后羊水仍可能再度快速增长,多次的经羊膜腔穿刺增加了胎儿流产、早产的风险。术后至少一胎的存活率在 50% ~ 60%,疾病遗留神经系统损伤的风险仍然较高。

随着胎儿内镜技术的发展,TTTS 的宫内治疗得以进一步发展。2004 年 Yves 等^[5]的研究报告使得胎儿镜激光电凝术成为治疗 TTTS 的首选。手术常见的并发症是胎膜早破、假性羊膜带综合征、残留血管吻合等。即使手术成功,由于 TTTS 的病理生理机制及有创性宫内治疗带来的感染并发症,仍然存在一些器官损害的远期并发症如神经系统损伤、心血管系统的损害、肾功能的损害等。针对 TTTS 的治疗,目前仍然存在一些争论,如胎儿心功能的评估是否需要纳入到 TTTS 的分期中用于评估手术的指征及手术的预后?针对 TTTS I 期的胎儿是否需要宫内手术? 这些问题仍然存在相当多的争议。

3.6 选择性减胎术 多胎妊娠的发生率近十几年来明显增高,这与辅助生殖技术的大力发展及促排卵药物的应用是密切相关的。多胎妊娠围生儿的发病率与死亡率、出生缺陷的发生率也较单胎妊娠高。很多临床研究证实减胎术可以延长妊娠,降低早产及围生儿的发病率与死亡率。根据减胎目的不同分为两类:①多胎妊娠减胎术(multi pregnancy reduction)是指减少胎儿数目以降低多胎妊娠给母胎带来的风险。②选择性减胎(selective termination)是指已明确诊断其

中一个胎儿异常,减胎目的是避免异常胎儿的出生或者避免异常胎儿对正常胎儿在宫内产生不良影响。

减胎技术的关键在于对多胎绒毛膜性的判断,对目标胎儿的选择,掌握单绒毛膜双胎减胎的特殊技术等。针对双绒毛膜性双胎减胎的普遍技术为胎儿胸腔或心脏内注射氯化钾使心脏停搏。常见的手术并发症为流产、早产、氯化钾误入母体血循环等。单绒毛膜性双胎常见的减胎指征为双胎之一结构异常、严重的选择性生长受限、双胎反向动脉灌注序列征等。它们共同的特点是避免异常胎儿对正常胎儿造成的影响。由于单绒毛膜双胎一胎如果突然死亡,由于胎盘吻合血管的存在,另一胎儿会发生急性宫内输血造成该胎儿同时死亡或遗留神经系统并发症,减胎需要采取一些特殊的技术。目前认为,胎儿镜下的脐带结扎、脐带双极电凝、射频消融电凝术是阻断胎儿血流,达到减胎目的,避免胎儿死亡对存活胎儿影响的有效方法。手术常见的并发症为胎膜早破、早产以及术后双胎的同时死亡等。胎儿的丢失率较双绒毛膜性减胎高。这不仅和手术的难度有关,也和单绒毛膜双胎的特殊性以及术者的经验有关。

4 胎儿治疗的未来发展

针对目前微创的胎儿镜手术治疗,发展及研究方向为降低医源性操作带来的胎膜早破和早产。相关的解决策略包括:①预防措施,包括选择最合适的穿刺路径,使用更细小的穿刺器械,使胎儿疾病得到有效控制。②治疗措施:发生胎膜早破后在没有感染的情况下使用羊膜封闭剂。利用套管将不含细胞的基质注入羊膜内,该物质如同海绵一样,吸收了机体组织液后发生膨胀,紧贴子宫壁封闭胎膜,希望能够刺激真正胎膜的生长修复创伤,挽救胎膜早破,延缓早产的发生。这种做法是否有效仍待临床研究进一步证实。

胎儿治疗的另一个发展方向是无创性治疗,包括胎儿干细胞治疗和基因治疗。利用胎儿干细胞的分化潜能。利用产前富集干细胞进行相应的生物学贮备,便于胎儿在出生后进行更进一步的治疗。一个重要的例子为膈肌重建。与人工合成的膈肌组织不同,干细胞分化后的细胞能够适应婴儿的生长,且具有更好的功能。基因治疗即用选择性的基因序列用于替换或改变缺陷基因,使表达的蛋白质产生预期的治疗效果,所选用基因的载体不会激发胎儿的免疫应答,不致畸,不诱发肿瘤产生,便于合成和管理。和宫内治疗遵循的原则类似,美国国立卫生研究院的相关委员会认为采取产前基因治疗的疾病必须是对胎儿的预后严重影响,且没有产后进一步治疗方法的疾病。

开展宫内治疗需要对胎儿疾病的发生、发展及转

归有充分的了解,掌握必要的技能,具备良好的咨询沟通能力。同时,胎儿医学作为一门新兴学科,它的发展需要依靠循证医学证据,临床、科研及多学科的密切配合。

参 考 文 献

[1] Harrison MR ,Filly RA ,Golbus MS et al. 1982. Fetal treatment [J]. *N Engl J Med* ,1982 ,307(26) : 1651-1652.

[2] Jani J ,Nicolaides KH ,Keller RL ,et al. On behalf of the antenatal-CDH-Registry group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 ,30: 67-71.

[3] Gucciardo L ,Deprest J ,Done'E et al. Prediction of outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia and its consequences for fetal therapy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* ,2008 ,22 (1) : 123-138.

[4] Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history ,pathophysiology and inutero intervention [J]. *Semin Fetal Neonatal Med* ,2010 ,15 (1) :9-14.

[5] Yves Ville ,Marie-VS ,Jan D ,et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome [J]. *N Engl J Med* 2004 ,351: 136-144.

(收稿日期: 2013-04-15)

文章编号: 1003-6946(2013) 05-324-03

三维及四维超声在胎儿医学中的应用

严英榴

(复旦大学附属妇产科医院 ,上海 200011)

中图分类号: R714. 5

文献标识码: B

早在二十多年前三维超声就已问世,但发展较快、产科临床应用较多的时期还是在最近 5 ~ 10 年,这与三维超声仪器的重大改进密切相关。目前,我国很多医院均拥有了三维和(或) 四维(以下简称三维) 超声仪,三维超声技术用于产前检查也已经非常普遍。因此,结合本人多年经验,认为有必要进行探讨,究竟三维超声与二维超声有何不同,三维超声比二维超声好多少,到底能对产前诊断起到些什么作用。

无可否认,三维的成像与二维有很大的不同。三维图像是由多幅二维图像通过计算机重建而成,而四维图像则是三维图像的动态形式。三维不仅可能获得某些二维难以获得的平面,还可进行胎儿体表成像和体积测量、多平面断层扫查、薄层三维、动态 Z 平面、四维超声、心脏 STIC 技术、血管立体结构图、血管分布百分比等。

1 三维超声在胎儿检查中的适用范围

1.1 表面结构的成像 这是三维超声最初在胎儿显

像的应用。早孕期可显示整个胎儿的形态以及头颅、腹壁、四肢等; 中孕期则能显示胎儿头面部、手指(脚趾) 等相对细小的结构。这些表面结构的三维图像,客观逼真,一旦存在胎儿体表的畸形,如唇裂、脑膨出、脊柱裂、脐膨出、腹裂、肢体或手脚畸形,三维成像能够让孕妇及家属一目了然,让产科医生或儿科医生更结合实际情况进行咨询,方便选择下一步的处理方案。虽然三维超声对体表畸形的诊断可能并不比二维超声提供更多信息,这些体表畸形可能在二维声像图上也较容易显示,但孕妇及家属却不理解二维图像,难以想象畸形外观如何、有多严重。为了更人性化的服务,目前,也有不少医院或产院对孕妇提供“胎儿照相”; 四维超声观看胎儿运动并录像,以留作纪念。三维表面成像的重要条件是感兴趣区域前方一定要有足够的羊水,而且不能被肢体、脐带等遮挡。羊水过少或晚孕期胎儿充满宫腔时,三维表面成像则有较大困难。

1.2 骨骼系统检查 与二维超声相比,三维超声的透明成像或最大模式成像可清晰显示骨骼系统,包括颅骨、脊柱、肋骨及四肢骨骼,这对观察骨骼的发育、有无存在畸形帮助很大。有文献报道显示,二维超声发现的长骨短小、手指短粗、异常骨骼钙化、胸廓狭小、肋骨异常、前额突出、面部异常等现象,若增加三维超声的观察,所有病例的畸形状况均可显示得更形象、清晰^[1]。有时,一些二维超声难以呈现的结构,三维超声却能显现。最常用的是脊柱三维成像,可显示从颈椎至骶尾椎整条脊柱,计算椎体椎弓的数目,计算双侧肋骨的数目,发现半椎体、脊柱侧突、肋骨缺失或融合等异常情况。还有,颅骨颅缝的检查,发现颅缝早闭,对小头畸形的诊断无疑又提高了一步。

1.3 三维重建颅脑正中矢状平面 由于胎儿在宫内的位置,二维超声往往只能获取颅脑横断面。颅脑畸形的超声筛查通过胎头横断面扫查即可完成,但对某些横断面上出现的异常改变或怀疑颅脑中线结构异常,则需要在颅脑矢状平面上进行诊断。胼胝体缺失、Dandy-Walker 综合征是较为常见的中枢神经系统异常,临床上常常需要明确诊断或进行鉴别诊断,若不进行颅脑矢状平面的扫查,有时会给诊断带来困难。三维重建颅脑正中矢状平面能够显示透明隔、胼胝体、第三脑室、第四脑室及小脑蚓部、后颅窝等中线结构,测量小脑蚓部径线,这是二维超声难以达到的。有文献报道显示,与二维超声相比,利用三维超声诊断颅脑异常的敏感性从二维的 82. 7% 提高到三维的 93%^[2]。

1.4 多平面断层扫查 这种三维超声形式与 CT 断层扫描相似,连续平行的断面图,就如慢慢平行移动