

先天性膈疝的临床诊治进展

刘文英

先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)是由于胚胎发育异常导致膈肌缺损,致使腹腔脏器疝入胸腔,从而引起一系列病理生理变化的一种先天性疾病。据近年文献报道,CDH 发病率约为 1/2 500 ~ 3 000,若包括死产婴儿在内,发病率接近 1/2 000,一般左侧多于右侧,左右侧发病比例约为 6:1,双侧较少见,约占 2%^[1]。合并其他畸形的发生率为 30%~70%,其中心血管畸形(27.5%),泌尿生殖系统畸形(17.7%),骨骼肌肉系统畸形(15.7%),中枢神经系统畸形(9.8%)^[2]。尽管临床医生对 CDH 患儿采取积极对症支持及外科手术治疗,但全球多个医疗中心数据显示,CDH 死亡率仍高达 20%~60%^[3]。膈肌缺损是 CDH 的基础病理特征,合并肺发育不良及持续肺动脉高压是患儿存活率不能改善的根本原因,伴随其他系统发育畸形更是加重了患儿病情。肺发育不良病理上主要表现为肺组织形态发育不成熟,肺泡塌陷不规则,有效通气容积减小,而肺血管发育不良则主要表现为肺血管重构-血管壁增厚,管径变细,弹性降低,导致肺动脉高压。因此,处理并改善肺发育不良,减轻肺动脉高压是提高 CDH 患儿存活率的关键。目前通过制作先天性膈疝动物模型,观察各发育阶段肺组织形态来了解肺发育规律,并产前应用药物干预等来促进肺发育,在实验研究中取得了一些进展^[4-6]。但由于缺乏安全性验证及人体实验,大部分探索治疗距临床应用尚有一段距离,临床研究更多集中在早期诊断及治疗方式的改进上。现介绍 CDH 的临床诊治进展。

一、产前检查

产前应用 B 超等手段检测 CDH 解剖异常及肺发育情况,帮助评估患儿预后是临床诊断方面的重大进展。超声检查一般于孕 20~25 周左右即可发现胎儿 CDH,可以清楚显示膈肌缺损的大小、疝入器官的位置、性质及肺受压情况,并能辨别是否合并其他畸形。随着超声技术的飞速发展,目前还可以较为准确地计算 CDH 胎儿肺容积变化,评估肺发育的程度,从而帮助判断患儿预后。MRI 相比于 B 超而言,拥有更高的空间分辨率及更直观的成像技术,可以更准确反映双侧胎肺的容积及发育状况,还可以排除母体呼吸的干扰^[7]。因此,对产前 B 超检查发现可疑问题而不能明确者,MRI 是可供选择的辅助检查手段。

肺发育不良的程度是决定 CDH 预后的最重要因素,出生前对肺发育进行评估有重要意义。目前开展的 B 超测定胎儿肺容积(fetal lung volume, FLV),是评估肺发育状况的一种比较方便而无创的检查方法,通常情况下,若 FLV 低于正常值的 30%,则预后极差。由于其一定程度上受到妊娠时间的影响,一般认为在孕 30 周后测量相对较准确^[8]。另外胎儿肺直径-头围比(lung area to head circumference ratio, LHR)也可以较好地反映胎肺的发育程度,有学者认为若胎儿 LHR 小于 1 或者有肝脏疝入胸腔即为重症膈疝。也有文献提示妊娠 24~26 周时检测,若胎儿 LHR > 1.4 提示预后较好,LHR < 1.0 则预后较差,当 LHR < 0.6,死亡率达 100%^[9]。除此之外,还有实际测得 LHR 与期望 LHR 比值法(O/E LHR)以及依靠 MRI 获得的实际全肺容积与期望全肺容积比法(O/E TFLV)^[10-11]。这两种评估患儿预后的方法受胎龄的影响较小,其中 O/E LHR 在妊娠 22~23 周与 32~33 周时预测可信度最高,而 O/E TFLV 则几乎不受胎龄的影响,在妊娠 22~38 周均适用。虽然 LHR 的有效性还存在一些争论,但上述方法有助于提高对 CDH 及肺发育不良的诊断与预后评估,提高临床治疗效果^[12]。目前国内已经开展了此项临床研究,广东省俞钢等在这方面做了较多的工作,但还需要更大范围地推广及大样本的研究,尤其需要增加更多符合我国人群生长发育特点的资料,尽快建立起中国人自己的大数据库。

二、产前治疗

产前诊断水平的提高极大程度上为产前治疗改善胎儿肺发育提供了可能。产前应用糖皮质激素被证实

可以促进胎肺组织的 DNA 和蛋白质合成,提高肺组织顺应性和减小其腺泡内血管壁的厚度,促进血管生成等^[13]。但其也可能导致孕妇血糖升高和母儿免疫力降低等不良影响^[14]。甲状腺激素对促进膈肌发育有一定效果,但作用机制尚不清楚,可能存在对内分泌系统的干扰等问题。国外研究者曾试行的胎儿外科手术或胎儿宫内支气管结扎术(FTO)可以促进组织伸展,改善肺发育不良,但也可因手术刺激而早产,也有文献报道胎儿镜下腔内气管阻塞术(fetal endoscopic tracheal occlusion, FETO),但其远期存活率并未得到显著提高^[15]。作者在动物模型基础上采用汉防己甲素进行产前干预也取得了明显的效果,但还有待于获得更多临床使用的证据支持^[16-17]。因此目前能真正用于临床的产前治疗方法较少,选择也有限,尚处于探索之中。

三、产后治疗

CDH 患儿出生后治疗主要是通过外科手术使病入胸腔的腹内脏器复位并修补膈肌缺损。过去对出生后的 CDH 患儿一般采取急诊手术处理,随着临床经验的积累,外科医生们已经逐渐认识到,急诊手术并不能提高患儿存活率,尤其对于重症膈疝,患儿病情甚至可由术后的短暂改善迅速转为恶化,其主要原因是肺严重发育不良仍然存在。由于肺的发育主要在出生前完成(90%),出生后继续发育的潜力不大(主要是肺泡容积长大,数量并不能增加),因此手术对于已经形成的肺发育不良改善作用较小,尤其对重症 CDH 患儿存活率无明显提高。目前认为在呼吸循环功能改善之前行急诊手术,反而会进一步降低患儿发育不良肺的顺应性,加重肺功能损害,而适当延后手术时机,术前积极改善呼吸循环功能,特别强调术前控制肺动脉高压,避免其对发育不良的呼吸系统造成气压损伤,待其稳定后再择(限)期手术,加强手术后管理,可以更加有效地提高患儿存活率,该观点已基本成为共识^[18]。

微创外科的发展使手术方式发生了更大的改变。胸、腹腔镜的应用使患儿术后恢复更快,短期效果较好,但远期生存率是否有明显提升,尚缺乏长期随访研究来证实。如何选择更合理的手术方式是长期受到争议的问题。一般认为对病情稳定、无严重肺发育不良及肺动脉高压的婴幼儿患者可行胸腔镜下膈疝修补术;而对于膈肌缺损不大,术前评估还纳腹腔内脏无明显困难者,可行腹腔镜手术^[19-20]。一般而言,手术的创新需遵循以下基本原则:①术前正确处理膈肌发育不全;②改进微创技术;③选择最佳的手术时机;④对膈肌替代材料的认识和创新,包括人工补片材料、皮瓣技术和组织工程等。

有研究发现在 CDH 患儿围手术期采用一氧化氮(NO)吸入、氮气加速系统(NOS)、高频通气(HFV)、体外模式氧合(ECMO)、肺泡表面活性物质(PS)等辅助方法,不同程度地提高了治疗效果,但又发现这些治疗方法也存在明显不足,甚至产生副作用^[15]。近年来有研究发现产前应用西地那非(磷酸二酯酶-5 抑制剂)可能对 CDH 患儿肺血管扩张有益^[21]。但西地那非口服制剂可能会受到喂养延迟或不耐受的限制,还需要评估西地那非静脉注射对心、脑、肺功能的影响,其对 CDH 患儿肺功能的改善作用可能与改善氧合有关,但具体作用机制仍需要大量动物实验和临床研究来确定^[22]。

对于严重肺发育不良,最根本的处理方法是行肺移植手术,但由于小儿手术难度大、供体不足,以及资源、费用、伦理等问题,对 CDH 患儿进行肺移植治疗的病例并不多见,因此用肺移植手术来治疗 CDH 合并严重肺发育不良,目前还处于理论构想阶段,有待于进一步努力去实现。

四、CDH 促进胎儿外科的发展

上世纪 60 年代国外有学者提出胎儿外科的概念:即对怀孕的母亲进行侵入性手术治疗胎儿各类先天性疾病,这也包括宫内膈肌修补术治疗先天性膈疝,FETO 的原理是阻塞胎儿气管以阻止肺内液体的流失,从而诱发肺组织拉伸,反过来以气管、支气管以及肺血管生长的形式来促进胎肺发育。但手术风险大,有报道术后长期随访结果显示远期存活率较产后治疗并没有明显的提高,还涉及伦理等其他诸多问题,因此开展范围较小,手术指针也有很大争议,仅欧美少数几个发达国家有所尝试,2015 年中央电视台有报道了国内(武汉同济医院)用胎儿外科手术治疗先天性膈疝的初步尝试。但我国胎儿外科仍处于起步阶段,面临许多有待解决的技术及伦理等问题,还需要进一步研究和积累经验。

由于胎儿外科理念与实践面临诸多问题和挑战,在此基础上又衍生出了产时、产房外科的理念。产时外科是指在保持胎儿胎盘循环的同时对胎儿进行气管插管或行胎儿手术,认为这样可以增强患儿在手术及麻醉中的抵抗力。但研究发现产时行开放膈肌修补术仅在轻、中度 CDH 预后较好,重度 CDH 合并严重肺发育不良的胎儿预后并没有得到明显改善,且不宜行产时手术。而产房外科是指在分娩后(包括剖宫产)即对畸

形患儿立即在产房内进行早期手术干预。但这同样面临上述类似问题,仍有待更多探索和总结。产时、产房外科理想的工作条件是由产科与新生儿外科等多学科医师组成团体联合工作,这样也许可以克服困难,提高手术治疗的成功率。

总的说来,在先天性膈疝治疗方面,微创的趋势(腹腔镜及胸腔镜的应用、机器人)、胎儿外科及产时外科的运用探索以及对肺发育的处理(研究新的有效的产前干预方法),是目前争取提高 CDH 患儿远期存活率和生存质量的主要方向。而对肺发育不良的处理仍是临床治疗 CDH 的瓶颈,探索致畸因素及诱发机制,寻找积极有效的方法处理患儿合并的肺发育不良与肺动脉高压,争取在出生前干预以改善肺发育,将是 CDH 基础与临床研究的重点及预防与治疗的重要突破口之一。

参 考 文 献

- 1 McHoney M. Congenital diaphragmatic hernia[J]. Early human development, 2014, 90(12): 941-946. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2014.09.013
- 2 Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Associated malformations in cases with congenital diaphragmatic hernia[J]. Genetic Counseling, 2008, 19(3): 331-339.
- 3 Wilkinson DJ, Losty PD. Management of congenital diaphragmatic hernia[J]. Paediatrics and Child Health, 2014, 24(1): 23-26.
- 4 Badillo A, Gingalewski C. Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes[J]. Seminars in Perinatology, 2014, 38(2): 92-96. DOI: 10.1053/j.semperi.2013.11.005.
- 5 Kattan J, Céspedes C, González A, et al. Sildenafil stimulates and dexamethasone inhibits pulmonary vascular development in congenital diaphragmatic hernia rat lungs[J]. Neonatology, 2014, 106(1): 74-80. DOI: 10.1159/000358226.
- 6 Lally KP. Congenital diaphragmatic hernia-the past 25 (or so) years[J]. Journal of Pediatric Surgery, 2016, 51(5): 695-698. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.005.
- 7 Chou HC, Hsu WM. New evolutions in congenital diaphragmatic hernia[J]. Pediatr Neonatol, 2010, 51(2): 80-82. DOI: 10.1016/S1875-9572(10)60015-0.
- 8 Strizek B, Cos Sanchez T, Khalifé J, et al. Impact of operator experience on the variability of fetal lung volume estimation by 3D-ultrasound (VOCAL) and magnetic resonance imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernia[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2015, 28(7): 858-864. DOI: 10.3109/14767058.2014.935760.
- 9 Aspelund G, Fisher JC, Simpson LL, et al. Prenatal lung-head ratio: threshold to predict outcome for congenital diaphragmatic hernia[J]. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012, 25(7): 1011-1016. DOI: 10.3109/14767058.2011.608442.
- 10 原丽科, 唐晶, 俞钢. 产前 MRI 在评估胎儿膈疝的应用及研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2016, 15(3): 292-294.
Yuan LK, Tang J, Yu G. Application and research progress of prenatal magnetic resonance imaging for evaluating fetuses with congenital diaphragmatic hernia[J]. Journal of Clinical Pediatric Surgery, 2016, 15(3): 292-294.
- 11 Claus F, Sandaite I, Dekoninck P, et al. Prenatal Anatomical Imaging in Fetuses with Congenital Diaphragmatic Hernia[J]. Fetal Diagnosis & Therapy, 2011, 29(1): 88-100. DOI: 10.1159/000320605.
- 12 Jani JC, Cordier AG, Martinovic J, et al. Antenatal ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia: correlation with pathology [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2011, 38(3): 344-349. DOI: 10.1002/uog.9031.
- 13 唐志贤, 余家康, 王凤华, 等. 地塞米松对先天性膈疝胎鼠肺发育的影响[J]. 临床小儿外科杂志, 2008, 7(1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2008.01.008.
Tang ZX, Yu JK, Wang FH, et al. Effect of dexamethasone on fetal lung development of congenital diaphragmatic hernia in a rat model[J]. Journal of Clinical Pediatric surgery, 2008, 7(1): 23-26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2008.01.008.
- 14 Lally KP, Bagolan P, Hosie S, et al. Corticosteroids for fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit? [J]. Journal of Pediatric Surgery, 2006, 41(4): 668-674. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.12.007.
- 15 Deprest J, Nicolaides K, Done E, et al. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia[J]. Journal of Pediatric Surgery, 2011, 46(1): 22-32. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.10.008.
- 16 Liu W, Feng J, Jia H, et al. Effect of prenatal tetrandrine therapy on pulmonary vascular structural remodeling in nitrofen-induced CDH rat model[J]. Chin Med J (Engl), 2000, 113(9): 813-816.