

先天性膈疝诊治中的若干争议问题

陈 功 郑 珊

先天性膈疝在活产婴儿中发病率约 1/2 400 ~ 3 000^[1]。我国尚缺乏大样本发病率的报道,部分可能产前或生后未经诊治而死亡。既往认为胸腹膜管闭合障碍是膈疝形成的原因,2015 年 Merrell 提出胸膜腹膜返折发育缺陷才是先天性膈疝形成的组织学基础^[2]。孤立性膈疝约占先天性膈疝的 60%,其余合并多发畸形,其中一半为心脏畸形,约 50 种基因与这些多发畸形有关。由于以往研究中,先天性膈疝病情轻重程度差异较大,缺乏标准的衡量方法,且各医院治疗方案不尽相同,关于先天性膈疝的诊治问题仍然存在很多争议,现阐述如下。

一、先天性膈疝严重程度的判断

随着产前检查技术水平的提高,产前 B 超可明确诊断先天性膈疝。随之而来的问题是如何判断这些胎儿病情的轻重,并给予产妇合适建议。多数研究认为:孕 25 周前 B 超发现膈疝、左侧膈疝肝脏疝入胸腔者预后不良。近年来,B 超四腔心水平对侧肺面积与胎头周长的比例(lung area to head circumference, LHR)或磁共振测量肺的体积(fetal lung volume, FLV)被认为是相对较准确的判断指标。

(一) LHR

LHR 提供了判断残存肺大小的较客观参数,有助于将产妇及胎儿进行分类,多数中心认为 LHR < 1.0 者预后不良。然而该参数并非金标准。首先,各医院计算 LHR 在方法上存在一定差别,有些是测量肺与胎头的最大直径比例,有些是测量二者前后径比例,有些则是采用最大横径与纵径相乘获得的模拟面积与胎头周长相除,各种方法无法通用和换算;其次,超声测量最大直径、横径的选取常受到测量者人为因素的影响;再者,对侧肺的体积由于受到纵隔推移压迫往往会被低估;此外,LHR 数值受到孕周影响较大:胎儿孕 12 ~ 32 周肺的体积可增加 16 倍,而胎头周径仅增加 4 倍。因此,有文献提出针对不同孕周,使用实际测得的 LHR 与预期 LHR (ob-

served/expected LHR, O/E LHR) 进行修正,可减少判断误差。目前我国对于先天性膈疝的产前 LHR 判断尚处于起步阶段,统一标准很有必要。如:左侧膈疝,右肺 LHR 为四腔心水平右肺最大长径乘以最宽横径除以胎头周长,最后除以预期 LHR [$LHR = -2.2184 + (0.2684 \text{ 孕周}) - (0.0032 \text{ 孕周}^2)$],得到结果作为左侧膈疝的统一计算方法,结合随访,可快速建立符合中国人的 LHR 参考标准^[3]。

(二) 核磁共振测量肺容积

核磁共振测量肺容积是数字化程度更高的检测项目,标准的层厚等参数设置可使判断更为准确。据报道,左侧膈疝时,胎儿肺容量 O/E FLV < 25%,死亡率可高达 87%^[4]。然而 FLV 同 LHR 一样,仅反应了残留肺体积大小,对肺的功能以及肺动脉高压等无法评判,多发畸形也未在考虑之列,结果有一定局限性。由于胎儿在母体内运动无法控制,对磁共振设备检查速度会有一定要求,限制了 FLV 测量的推广。

国际先天性膈疝协作组 (Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group) 提出:患儿出生后,其膈疝严重程度与生后 5 分钟 Apgar 评分、出生体重、心脏畸形(轻度室间隔缺损生存率为 67%,单心室、左心流出道梗阻及大动脉转位生存率仅 36%)、膈肌缺损大小、肺动脉高压、染色体异常等相关。其中,膈肌缺损大小与预后关联最为密切、直观。协作组将膈肌缺损大小定为 4 个级别:A 级,膈肌缺损周围均有肌肉组织附着;B 级,膈肌缺损 < 50% 胸壁;C 级,膈肌缺损累积 > 50% 胸壁;D 级,单侧几乎全部膈肌缺损^[5]。通过这一方法,膈疝病例得以分层和标准化。当然,膈肌缺损大小与 LHR 一样,对肺血管情况无法评估,也不能完全反应疝入脏器的多少。以出生后 6 h 出现呼吸困难、青紫,来区分轻、重症的方法,评估因素单一,且受新生儿监护水平等复杂临床因素的影响,仅适于初步判断。

此外,补片修补、肺动脉高压持续时间较长(6 周以上)以及血清 B 型利钠肽水平(B-type natriuretic peptide, BNP)等,均与预后有一定关联。笔者以为:是否需要补片修补只是从另一角度反应膈肌缺

损的大小;以心脏超声检测肺动脉高压持续时间,血清 BNP 水平检查作为肺血管发育的评估手段,结合之前膈肌缺损大小协同分析,可能更为客观。

由于膈疝病例散发,资料积累、分层和标准化需要在较大中心才有可能完成,因而国外提出膈疝集中化管理的问题。目前国内很多地区考虑设立儿童医院,如何妥善处理基本疾病属地化治疗与疑难疾病集中管理之间的矛盾,减少无序竞争对医院和患者造成的伤害,是我们面临的问题,单靠患者家长来抉择,存在一定盲目性。

二、胎儿外科干预

经历了上世纪 80 年代开腹手术、90 年代气管夹闭术,现在胎儿外科对于膈疝的干预已进入微创时代。超声引导下穿刺放置胎儿气管内球囊(fetoscopic endoluminal tracheal occlusion, FETO),使得部分患儿在病房内即可完成干预。气道堵塞后,肺内液体及生长因子集聚,胚胎肺体积因此增加;堵塞持续数周后,产前开放球囊,Ⅱ型肺泡细胞仍可产生表面活性物质,以减少出生后肺泡表面张力。文献报道 FETO 可使得 O/E LHR < 25% 的左侧膈疝患儿生存率从 24% 提高至 49%,右侧膈疝患儿从 0 提高至 35%。然而该技术也存在着许多问题,病例选择缺乏统一标准,文献多提出 LHR 作为判断患儿是否需要干预的指征,但 LHR 测量方法及临界值各中心之间并不一致;其二是球囊放置后患儿有拔管困难导致出生时窒息的风险;其三是部分患儿仅出现肺内大量积液,而支气管、肺泡数量仍非常少。因此,至目前为止,应用胎儿气管堵塞治疗先天性膈疝生存率提高不明显或有轻微提高,存活者存在一定的生活质量问题。胎儿手术在先天性膈疝的应用仍是一个悬而未决的问题^[6]。

围产期糖皮质激素的应用曾是研究热点之一。在 Pittinger 和 Sawin 的早期观察中曾提出膈疝患儿存在糖皮质激素应激反应异常,激素水平与疾病严重程度相关。Paddock 发现:产前使用倍他米松的膈疝患儿血清 ACTH、皮质醇及脱氢表雄酮水平明显降低,而未用激素的膈疝患儿激素水平正常,因此认为先天性膈疝患儿垂体-肾上腺素轴并无异常,产前使用激素不符合其病理生理过程。故目前仅对出生后胎龄低于 34 周的患儿适量使用激素以促进肺成熟。

三、辅助通气策略

膈疝患儿围术期限制通气压力、允许外周高碳酸血症是唯一公认有效的策略,人们在医源性气压

伤和末梢血气参数之间做了取舍,其核心是限制通气峰值压力 < 25 cmH₂O,只要心输出量及肺动脉压力稳定,在控制动脉导管前 SaO₂ > 85%,PCO₂ < 65 mmHg 的前提下,适当放宽导管后 PCO₂ 及 PH 值的纠正。气道压力较高,虽不一定导致气胸、血胸,但气道上皮的损伤不可避免,“温和”通气已成为膈疝治疗的共识。

限制通气压力后,部分患儿心、脑等重要器官仍不能获得满意的血氧供应。由于体外膜氧合技术(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)尚未普及,高频振荡通气(high-frequency oscillatory ventilation, HFOV)可作为普通通气的补充来挽救生命。

四、ECMO 技术的使用

早在 1977 年,ECMO 技术开始应用于膈疝患儿,并逐渐稳定在一定水平。最初 ECMO 是作为常规通气无效时的一种补救手段。现在认为早期应用该技术可保护肺功能,对膈疝的肺动脉高压,也能起到改善作用。各中心之间 ECMO 缺乏统一的使用标准,部分畸形严重、最终存活概率很低的患儿,一旦使用将无法撤机;而根据血气和氧合血红蛋白浓度制定的指征,因其“门槛”较高,一些可能存活的患儿将丧失生存机会,我国儿科 ECMO 具体运用指征还在借鉴和摸索中。

ECMO 何时撤机也是一个难题。Kays 等研究发现:随着 ECMO 使用时间延长,患儿生存率呈下降趋势:持续两周生存率为 56%、3 周为 46%、4 周为 43%,而使用时间一旦超过 4 周,则生存率急剧下降。因此长期使用 ECMO 会造成资源的极大浪费。针对 ECMO 使用中患儿何时接受外科手术,多数研究认为应及早进行。早期手术可减少长期使用 ECMO 的风险,配合使用抗纤溶药物——氨基己酸可改善 ECMO 造成的凝血异常,减少出血风险,确保手术安全^[7]。

五、肺动脉高压的治疗

肺动脉高压是先天性膈疝死亡的重要原因。低浓度一氧化氮(Nitric Oxide, NO)吸入能改善肺血管舒缩功能障碍导致的肺动脉高压,却无法缓解先天性膈疝伴发的肺动脉高压,减少其 ECMO 使用比例及提高生存率。这可能与先天性膈疝存在肺小动脉数量减少、动脉中膜增厚等结构畸形有关。

西地那非、米力农、前列环素、前列腺素 E1 以及血管内皮素拮抗剂 Bosentan 等血管活性药物均有一定程度扩张血管的作用,在手术解决肺部压迫后,可作为肺动脉高压的辅助治疗。

六、手术决策

外科手术是唯一的根治手段,目前争议主要在于手术时机和手术方法。早期回纳内脏,可一定程度上缓解肺和心血管所受压迫,但并不能解决支气管、肺泡发育不良和肺小动脉中膜增厚等问题,“蜜月期”后,仍有部分患儿会死于肺动脉高压。因此, Sakai 等提出:适当延期,待患儿内环境稳定、肺动脉高压缓解后再行手术,更为安全。全美 2016 年膈疝研究协作组统计数据中仅 5% 的患儿在生后 24 h 内手术。虽然延期手术没有明显提高膈疝患儿的生存率,但为医生赢得了充分的准备时间。延期时间的长短,各中心并无统一意见,先天性膈疝研究协作组的报告中,约半数患儿出生 5 d 后才手术;有少数中心提出等肺动脉高压完全缓解后再行手术。笔者以为,既然延期与急诊手术对预后影响不大,在没有 ECMO 等设备作为后盾的情况下,延期 24 h,患儿情况适当稳定后早期手术,可避免部分严重膈疝患儿在等候过程中出现危险。

近年来随着微创技术的进步,胸腔镜手术以创伤小、对胸廓外观影响小、手术视野清晰占据优势。许多文献以该技术微创、可行作为结论进行了报道。然而微创技术也有一些不足:患儿术中 pH 值常较低、PCO₂ 偏高;手术时间偏长;术后复发率(7.9%~20%)相对较高^[8,9]。当然,我们也不能排除学习曲线和样本数量较少对结果造成的影响。

人工补片可用于修补巨大的膈肌缺损,理想的材料应是组织相容性好且能顺应患儿将来生长的需要。目前常用的聚四氟乙烯补片、猪小肠黏膜等均不能达到这一要求。感染、缝合张力过高是补片修补患儿术后复发率较高(3.7%~37%)的原因,使用穹窿状补片,松弛缝合边缘可适当减少膈疝复发^[10]。有学者提出自体组织移植植物修补方案,如:Eric 在肋缘下 4~5 cm 取切口,将腹横肌及腹内斜肌保留血供翻入修补膈肌缺损。但整形外科技术要求以及自体材料获取可能造成的损伤,限制了这一技术的广泛使用。

七、重症先天性膈疝的远期预后

部分重症膈疝获得救治的患儿术后长期存在呼吸、消化、神经、发育、运动、心理方面问题。其中,肺部反复感染最常见,患儿 5 岁之前发生率可达 26%~50%。患儿用力肺活量(forced Vital capacity; FVC)偏低;气管扩张药物使用率较高;部分存在通气血流比例失调。胃食管返流是消化道主要问题。患儿由于食管扩张、胃食管连接处位置异常、食管周

围筋膜缺损,常出现呕吐和喂养困难。部分患儿需鼻饲或胃造瘘维持生长,如果抑酸剂无效,需行抗反流手术。运动及语言障碍在 1 岁前发生率分别为 60% 和 18%;5 岁之前 17% 的患儿有认知问题;23%~31% 患儿会出现心理发育延缓;近半数患儿肌张力偏高。部分较大年龄高危患儿与同年龄组正常青少年相比,学习能力、认知水平、注意力和情绪等方面存在滞后。文献报道感音性耳聋发生率为 2.3%~60%,部分可在术后 2~8 年发生。最初认为感音性耳聋与 ECMO 的使用有关,随着氨基糖甙类抗生素的控制以及围术期监护的改进,其发生率开始下降。膈疝复发率为 8%~15%,10%~27% 的患儿存在脊柱侧弯等骨骼畸形。当然,近半数以上患儿术后恢复良好,为提高随访效率,需要对先天性膈疝出院患儿进行分类:一期修补、未使用补片及 ECMO、出院无需吸氧、可自行喂养、出院首次随访生长发育良好的患儿属于低危组,将来发生严重并发症的可能性较小,可减少随访次数和频率。反之为高危组,需要长期监测,国外有部分医疗中心对这些患儿采取多学科联合随访至 16 岁^[11]。

总而言之,我国人口基数大,病例数多,缺乏较高质量的临床资料总结。未来联合外科、心脏、消化、儿保、营养、护理等众多学科,建立长期有效的随访制度,配合合理的治疗设计,是解决现存先天性膈疝诊治中争议问题的重要途径。

参考文献

- 1 Garne E, Haeusler M, Barisic I, et al. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002, 19 (4): 329-333. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2002.00635.x.
- 2 Merrell AJ, Ellis BJ, Fox ZD, et al. Muscle connective tissue controls development of the diaphragm and is a source of congenital diaphragmatic hernias [J]. *Nat Genet*, 2015, 47 (5): 496-504. DOI: 10.1038/ng.3250
- 3 Jani JC, Cordier AG, Martinovic J, et al. Antenatal ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia: correlation with pathology [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38 (3): 344-349. DOI: 10.1002/uog.9031
- 4 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): 292-296. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.03.024.
Yuan LK, Tang J, Yu G. Application and advances of prenatal magnetic resonance imaging for evaluating fetus dia-

- phragmatic hernia[J]. Journal of Clinical Pediatric Surgery, 2016, 15. (3): 292–296. DOI: 10.3969/j.issn.1671–6353.2016.03.024.
- 5 Lally KP, Lasky RE, Lally PA, et al. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Standardized reporting congenital diaphragmatic hernia-an international consensus[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(12): 2408–2415. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.08.014.
 - 6 Ali K, Grigoratos D, Cornelius V, et al. Outcome of CDH infants following fetoscopic tracheal occlusion – influence of premature delivery [J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(9): 1831–1836. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.01.049.
 - 7 Dassinger MS, Copeland DR, Gossett J, et al. Early repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(4): 693–697. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.08.011.
 - 8 Keita Terui, Kouji Nagata, Miharuru Ito, et al. Surgical approaches for neonatal congenital diaphragmatic hernia; a systematic review and meta-analysis [J]. Pediatr Surg Int, 2015, 31(10): 891–897. DOI: 10.1007/s00383-015-3765-1.
 - 9 张永婷, 李索林. 先天性膈疝产前诊断及腔镜矫治研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2016, 15(1): 91–95. DOI: 10.3969/j.issn.1671–6353.2016.01.027.
Zhang YT, Li SL. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia and usage of thoracoscope [J]. Journal of Clinical Pediatric Surgery, 2016, 15(1): 91–95. DOI: 10.3969/j.issn.1671–6353.2016.01.027.
 - 10 Romao RLP, Nasr A, Chiu PPL, et al. What is the best prosthetic material for patch repair of congenital diaphragmatic hernia? Comparison and meta-analysis of porcine small intestinal submucosa and polytetrafluoroethylene [J]. J Pediatr Surg, 2012, 47(8): 1496–1500. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.01.009.
 - 11 Danzer E, Gerdes M, D'Agostino JA, et al. Preschool neurological assessment in congenital diaphragmatic hernia survivors: outcome and perinatal factors associated with neurodevelopmental impairment [J]. Early Hum Dev, 2013, 89(6): 393–400. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2012.12.009.

(收稿日期: 2016–12–19)

(本文编辑: 王爱莲)

本文引用格式: 陈功, 郑珊. 先天性膈疝诊治中的若干争议问题[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(1): 8–11. DOI: 10.3969/j.issn.1671–6353.2017.01.003.

Citing this article as: Chen G, Zheng S. Controversies over congenital diaphragmatic hernia [J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(1): 8–11. DOI: 10.3969/j.issn.1671–6353.2017.01.003.

(上接第 3 页)

- 17 Xu C, Liu W, Chen Z, et al. Effect of prenatal tetrandrine administration on transforming growth factor-beta1 level in lung of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(8): 1611–1620. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.09.021.
- 18 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.
- 19 Lao OB, Crouthamel MR, Goldin AB, et al. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in infancy[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2010, 20(3): 271–276. DOI: 10.1089/lap.2009.0150.
- 20 Ignacio RJ, Nagaraj HS, Downard CD. Laparoscopic repair of bilateral congenital diaphragmatic hernia of Morgagni in a newborn [J]. Am Surg, 2010, 76(2): 215–216.
- 21 Bialkowski A, Moenkemeyer F, Patel N. Intravenous sildenafil in the management of pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia[J]. European Journal of Pediatric Surgery, 2015, 25(2): 171–176. DOI: 10.1055/s-0033-1357757.
- 22 Luong C, Rey-Perra J, Vadivel A, et al. Antenatal sildenafil treatment attenuates pulmonary hypertension in experimental congenital diaphragmatic hernia. [J]. Circulation, 2011, 123(19): 2120–2131. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845909.

(收稿日期: 2016–12–19)

(本文编辑: 王爱莲 仇 君)

本文引用格式: 刘文英. 先天性膈疝的临床诊治进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(1): 1–3. DOI: 10.3969/j.issn.1671–6353.2017.01.001

Citing this article as: Liu WY. Progress of clinical diagnosis and treatment of CDH[J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(1): 1–3. DOI: 10.3969/j.issn.1671–6353.2017.01.001