

·综述·

先天性膈疝的诊疗进展

冯 威 综述 刘文英 审校



先天性膈疝 (Congenital diaphragmatic hernia, CDH) 是由于膈肌缺损导致腹腔脏器疝入胸腔, 而引起一系列病理生理变化的一种先天性疾病, 其发病率约为新生儿的 $1/2\ 500 \sim 1/3\ 000$ 。病变位于左侧约 85%, 右侧约 13%, 双侧不足 2%^[1]。CDH 常伴有心肺发育异常和其他畸形, 其中心血管畸形约占 27.5%, 泌尿生殖系统畸形约占 17.7%, 骨骼肌肉系统畸形约占 15.7%, 中枢神经系统畸形约占 9.8%^[2]。尽管目前新生儿监护质量和手术方式得到不断改进, 但 CDH 仍预后极差, 根据全球多个医疗中心数据显示, 其病死率仍高达 20%~60%^[3]。膈肌缺损是 CDH 的解剖特征, 患儿存活率不能得到改善的根本原因在于合并肺发育不良和持续肺动脉高压。现就近年来 CDH 的诊断和治疗进展综述如下。

一、诊断方法

(一) 产前诊断

在过去 20 年间, 先天性膈疝在世界范围内的产前检出率已提高至 50%~60%, 有文献报道最早可在孕 11 周左右被发现, 初诊 CDH 的平均胎龄在 24.2 周^[4]。由于肺发育不良和持续性肺动脉高压是新生儿病死率居高不下的两个主要危险因素, 因此产前三维超声和磁共振成像检查技术的应用与改进都集中在对这两个病理改变的监测上, 并以此评估 CDH 胎儿的预后。准确的产前诊断需要小儿外科、儿科、产科以及影像科医生共同协作完成。主要观察项目包括膈疝发生部位、诊断时胎龄、对肝脏和脐静脉位置的偏差、胃的位置偏差、从左到右的心室率、羊水量等^[5]。有研究显示当单独监测这些观察指标时, 检查出 CDH 的准确率很低。因此需要联合多种检查手段来综合诊断 CDH。

1. 胎儿肺-头比 (Lung to head ratio, LHR):

LHR 是指利用产前超声测量胎儿肺区、头围的比值, 是衡量胎儿肺发育不良程度的一项重要参考指标。Mektus AP^[6] 等首次描述胎儿肺头比值, 并以此作为判断 CDH 患儿肺发育不良程度的检查指标, 由于当时没有肺区的正常参考值范围, 故认为检查时的胎龄因素对此项生物学指标没有太大影响。后来的研究人员通过 650 例孕 12~32 周胎儿影像学观察发现双肺发育速度快于头围增长的速度^[7]。因此各时期胎龄预期 LHR 值可作为一项较好的评价指标, 但是不同文献中预期的 LHR 公式以及参考区间不尽相同, 为了避免标准设置不同带来的诊断差异, 在 LHR 的基础上提出了实际测得 LHR 与期望 LHR 比值法 (O/E LHR), 此比值变化受胎龄的影响较小, 通常在孕 24~26 周预测可信度较大, 当 O/E LHR < 25% 时胎儿存活率较低, O/E LHR > 45% 时存活率上升至 89%^[8]。

2. 胎儿肺容积 (Fetal lung volume, FLV): 胎儿磁共振成像已广泛应用于包括先天性膈疝在内的胎儿先天性肺疾病, 具有空间分辨率高、成像速度快等优势, 能较好地显示胸腹部情况以及膈肌的完整性, 是目前评估 FLV 的较好方法, 经证实 FLV 与 CDH 的预后密切相关, 当 CDH 胎儿 FLV 值低于正常值 15% 以上, 胎儿出生后的死亡率会显著增高。Bebbington M 等^[9] 报道使用 MRI 获得实际全肺容积与期望全肺容积比 (O/E FLV) 以及疝入肝脏百分比值判断出 CDH 胎儿预后较 O/E LHR 更有价值, O/E TFLV > 35% 时胎儿存活率约为 83%, O/E TFLV 为 25%~35% 时存活率下降至 69%, O/E TFLV < 25% 时仅有 13% 的胎儿能存活^[10]。随着超声技术的发展, 目前还可应用三维超声成像估算肺的容积, 此方法能更好地反映肺容积的变化。运用三维超声或 MRI 还可对 CDH 肺发育状况进行分级, 并对产后新生儿的死亡风险进行预测。

3. 肝脏的位置: 肝脏是否疝入胸腔, 此前被作为一个非定量的评价指标来预测 CDH 的预后。有研究显示合并肝脏疝入的 CDH 胎儿死亡率约为 65%, 肝脏未疝入胸腔时死亡率约为 7%, 肝脏的疝

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.08.016

基金项目: 四川省卫生计划委员会科技支撑项目 (编号: 3030503115)

作者单位: 电子科技大学医学院, 四川省医学科学院/四川省人民医院, 儿童医学中心小儿外科 (四川省成都市, 610072)

通讯作者: 刘文英, Email: wenyingl@126.com

入程度可以作为导致 CDH 高死亡率的独立危险因素之一^[11]。直到最近,经 MRI 检查肝脏疝入胸腔的体积程度作为一个明确的量化指标被用来评估胎儿出生后的生存率。超声检查时肝脏与肺和肠管不容易被区分开,而在 MRI 中,肝脏组织与周围组织有很明显的区别,因此肝脏进入胸腔体积的量化是一项非常有前途的预测指标。胃疝入胸腔体积的分级方法结合 O/E LHR 判断 CDH 胎儿预后同样有进一步研究的价值,但其敏感性尚无相关报道。

4. 持续性肺动脉高压的产前评估:先天肺发育不良及肺动脉高压是 CDH 患儿的主要死因。虽然现可运用三维超声或 MRI 检查测算胎儿肺容积,但肺容积不能完全代表肺功能。目前,准确评估胎儿肺动脉高压的严重程度的检测方法仍处于探索中,在理想情况下,持续的肺动脉高压(Persistent pulmonary hypertension, PPHT)监测可以间接反映肺发育不全的严重程度。较多研究报道利用超声多普勒或三维能量多普勒技术测量肺血管的各项指数。随着孕期的发展,肺血流灌注的增加以及血管阻力和压力的减少,肺毛细血管横截面增加反映出肺发育不断成熟,运用先进的成像技术可以量化肺血流量和血管内径、肺动脉血流阻力指数(Resistant index, RI)、搏动指数(Pulsatility index, PI)以及收缩期峰值流速(Peak systolic velocity, PSV)。有研究发现当血流加速时间/射血时间比值越低,胎儿发生肺动脉高压的风险越高^[12]。另一项研究显示,用 MRI 测量 McGoon 指数[(右肺动脉直径+左肺动脉直径)/主动脉直径]与 PPHT 密切相关。虽然此项检查在能量多普勒成像上早已应用,但其结果只适用于定性评价和粗略预测 CDH 发病率。此外三维超声测量运动血流量分数指标也被用来判断预后。高氧试验也常被用来预测肺动脉高压的风险,其原理是怀孕母亲吸入高浓度氧气,可增加肺血流量,间接减少肺循环阻力,这项测试可以独立于 O/E LHR 评估 CDH 预后,但仅适用于肺泡开始发育的 28 周胎龄以后^[13]。我们相信这些有量化参数的检查项目在经大量研究证实之后可以为临床 CDH 的产前评估提供更加精确的参考依据。

5. 肺胸横面积比(Lung to thorax transverse area ratio, LTR):LTR 是诊断 CDH 的另一个二维参数指标。一项多中心研究表明通过测算 LTR 判断 CDH 的准确度受胎龄的影响较小^[14]。并有研究通过对该医疗机构 2005—2012 年间确诊为左侧 CDH 的胎儿,于 33 周胎龄时的 LTR 和 O/E LHR 两项数据进

行回顾性收集和回归分析,发现这两项数据能够更准确地判断肺压迫程度并评估胎儿预后^[15],因此,LTR 和 O/E LHR 均可作为评估 CDH 产后结局的良好指标。

6. 羊水生物学代谢谱评估肺发育成熟度:有研究者通过动物模型的建立,运用代谢组学分析羊水(Amniotic fluid, AF)代谢谱,为胎儿肺生化机制提供了有用的信息,并认为 AF 代谢谱可用来标记和评估 CDH 胎儿的预后^[16]。但这一观点尚需进一步明确胎肺成熟度与生物大分子的关系。

7. B 型钠尿肽(BNP)水平评价肺动脉高压:B 型钠尿肽是一个含有 32 个氨基酸的肽类激素,由心室分泌,反应心室压力和容量负荷。BNP 能够引起血管舒张,有研究人员将 BNP 水平与新生儿持续肺动脉高压进行对比,通过 132 例患儿的回顾性研究发现 BNP 水平与肺动脉压力呈一定的相关性^[17]。因此检测患儿 BNP 水平能够一定程度上反映产后胎儿的 pH 变化情况,此项检查可作为监测项目之一。

(二)产后诊断

有文献报道 60%~80% 的 CDH 可以通过产前检查确诊,但仍有 20%~40% 的病例产前检查漏诊或未接受产前检查。CDH 的产后诊断并不困难,主要依照其不同的临床症状与表现类型,不同年龄,疝入胸腔的脏器体积,肺发育成熟度,以及心肺压迫程度和是否存在胃肠道梗阻来综合判断。CDH 患儿出生后不久就会表现出相应的临床症状,此外当发生新生儿急腹症时,临床医生在作鉴别诊断时应该考虑本病的可能,首选诊断方法为胸、腹联合 X 片,有梗阻患儿还应结合 X 射线钡餐和钡剂灌肠,对于复杂病例还应结合 CT 和 MRI 作出诊断。

二、治疗

(一)产前治疗

随着产前诊断水平的提高,许多 CDH 患儿在胎儿期就被诊断出来,产前尽早阻断肺发育不良的发生是治疗 CDH 的关键所在,这使得产前干预 CDH 得到重视,干预方法也不断被创新和完善,目前主要包括以下几种:

1. 开放性胎儿膈肌修补术:此类手术的技术要求相当高,最早国外的尝试均宣告失败,1993 年国外报道 9 例 CDH 胎儿成功进行胎儿手术治疗,结果 4 例出生后存活,2 例早产死亡,3 例修补术后 48 h 死于宫内,死亡原因主要是术后胎儿胸内肝脏突然纳回腹腔,脐静脉血流受阻,导致胎儿心率过缓和死亡。近年国内曾有新闻报道过 1 例胎儿膈肌修补

手术,孕期 33 周,术中胎儿无法正常还纳入子宫,遂引产,术后胎儿生存情况仍处于观察中。由此看来,开放性胎儿膈肌修补手术的难度高、风险大,且远期存活率较产后治疗没有明显提高,现已较少应用^[18]。

2. 胎儿镜下腔内气管阻塞术(Fetal endoluminal tracheal occlusion, FETO):早前有研究认为肺内液体的慢性引流是胎儿肺发育不全的主要原因,且发现产前气道结扎或阻塞可致肺过度发育^[19]。在大量动物实验的研究中发现气管结扎可以阻止肺内液体流出,从而增加肺干重、DNA 及蛋白含量,改善肺泡支气管结构,减少中小肺动脉膜厚度,增加气管内压,最终有利于胚胎肺的发育。目前由早期的剖宫胎儿气管结扎术、内窥镜气管结扎术逐渐发展为 FETO,即在超声引导下,以直径 1.2 mm 胎儿镜介导对宫内胎儿进行气管球囊封闭,这种手术方式使得疗效有较大的提高,术后并发症明显减少。但有研究发现 FETO 可能会刺激胎儿早产,其远期存活率并未得到明显提高^[20]。虽然该技术的远期效果还有待于进一步研究证实,但其术式的创新为未来更好的治疗手段积累了经验。

3. 激素的应用:目前临床上已通过产前应用地塞米松刺激胎儿肺泡Ⅱ型细胞产生肺表面活性物质并且促进肺泡间隔的成熟,从而有效预防早产儿呼吸窘迫综合征,治疗新生儿呼吸衰竭。也有学者尝试在产前诊断 CDH 的高危孕妇中使用倍他米松,并取得了良好的疗效。但是,产前应用激素会增加早产和感染的风险,使孕妇血糖升高和母婴免疫力降低等不良后果,因此产前应用激素应权衡利弊,谨慎使用。

4. 维生素 A(Vit A)、维 A 酸(RA):有研究发现在 Nitrofen 诱导 CDH 大鼠模型孕鼠中同时添加 Vit A 后,CDH 发生率有所降低,而应用 VitA 的活性代谢产物 RA 能使 CDH 发生率降得更低,从而推测 Nitrofen 可能是干扰肺细胞吸收 VitA 而导致肺发育不良^[21]。学者们用 Vit A 进行动物实验发现在孕鼠产前给予 Vit A 可以促进发育不良的肺更加肺泡化,胎肺 DNA 与蛋白的含量更显著增加。近期学者们试图更加详尽地解释其作用机制,他们最后发现 RA 信号通路是膈肌和肺发育的关键,而 RA 信号通路被阻断是导致 CDH 发病的主要原因之一^[22]。然而产前过量的 Vit A 和 RA 会导致多种胎儿畸形,因此 Vit A 在使用最佳时间和剂量方面仍需要进行大量的研究。

5. 汉防己甲素(Tet):汉防己甲素是从中药植物中提取的生物碱,通过给予妊娠大鼠 Tet 灌胃发现 CDH 发生率明显降低,研究认为 Tet 能促进肺组织的发育,减少腺泡前血管数量和减少血管壁厚度来缓解产后大鼠的肺动脉高压^[23]。此方法具体的作用机制和治疗效果仍需临床实验进一步验证。

(二)产后治疗

1. 手术治疗:由于 CDH 存在重要脏器解剖关系的异常,直接影响了脏器的功能,因此手术是抢救和治疗的必要手段,从首例 CDH 外科手术治疗报道至今,手术方式和时机的选择经历了重大的变革。从最早胎儿出生后立即手术治疗发现术后呼吸系统症状反而加重,到后来研究者们认识到术前改善肺功能和降低血管阻力才是提高生存率的关键,术前准备期改善内环境,保持血流动力学的稳定既可增加患儿手术耐受能力,也可提高术后存活率。而随着微创外科的日益发展,手术方式也发生了很大改变。最早一般采用开胸或经腹腔膈疝修补术,到现在胸、腹腔镜的应用,患儿术后恢复较快,短期效果较好,但由于胎儿胸腹腔空间狭小,手术难度较大,远期生存率是否有明显提升有待进一步研究。每一种手术方式都有其各自的优缺点,术后并发症也无法避免,如何选择一个更合理的手术方式是一个长期受到争议的话题,有国外学者认为手术的创新最终离不开以下几项原则:(1)膈肌发育不全的术前正确处理;(2)微创技术的改进;(3)手术最佳时机的选择;(4)对膈肌理想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^[24]。

2. 体外膜肺(Extracorporeal membrane oxygenation, ECMO):ECMO 是在其他常用治疗方法失败或出现严重肺动脉高压危象的情况下的一种辅助抢救措施,其目的是稳定患儿呼吸、循环功能。上世纪 80~90 年代欧美国家医疗机构把 ECMO 作为高风险 CDH 患儿的常规治疗手段。但随后英国和加拿大的多中心研究和随访结果显示,应用 ECMO 并没有显著提高 CDH 患儿的生存率^[25],长期使用 ECMO 甚至造成更多并发症,现大多数医疗机构已不作为 CDH 的常规治疗,关于 ECMO 的使用须合理掌握指征。

3. 一氧化氮吸入(Inhaled nitric oxide, iNO):有研究发现 CDH 患儿肺动脉壁和内皮细胞一氧化氮合成酶显著降低,其 mRNA 水平较正常人偏低,在 Nitrofen 诱导的 CDH 胎鼠肺中也发现内源性 NO 产

生减少,引起血管痉挛收缩,因此研究者们推测 NO 减少可能与肺动脉高压有关^[26]。NO 是一种选择性肺动脉舒张剂,通过鸟苷酸环化酶的激活产生鸟苷酸,以此舒张血管平滑肌,降低肺动脉高压,外源性吸入 NO 可明显的改善 CDH 患儿低氧血症,减少机械通气的时间,在 NO 吸入前应先应用足量的肺表面活性物质来改善肺表面活性,才能使 NO 发挥最大效应。一项随机对照试验评估了 NO 治疗 CDH 患儿肺动脉高压的作用,尽管认为这种疗法目前应用比较广泛,在 CDH 早期结合 ECMO 治疗似乎改善了肺功能,但远期疗效是否可靠需要进一步研究验证。

4. 西地那非:有研究发现磷酸二酯酶-5 抑制剂可能对 CDH 患儿肺血管扩张有益,但西地那非口服制剂可能会受患儿喂养延迟或不耐受等因素的限制。因此,研究者们进行实验评估西地那非静脉注射对心肺功能的影响,通过病例回顾的方法,给予 CDH 患儿连续静脉注射西地那非,结论是西地那非可能与改善氧合有关,但具体的影响途径需要通过长期的前瞻性研究来确定^[27]。

5. 肺表面活性物质:CDH 新生儿肺表面活性物质的质和量均明显降低,肺泡张力增高,肺顺应性下降,最终导致通气功能的降低。因此直接向气管内注入肺表面活性物质,可降低肺表面张力,加强肺血流灌注和气体交换,从而改善呼吸功能,但单独使用并未发现患儿生存率有明显提高,现认为配合其他治疗方法合用效果较好。

6. 肺移植:肺移植无论是对于成人肺疾病还是小儿肺严重发育不良都可以达到显著的效果,但由于小儿手术难度较大,供体资源等问题,CDH 肺移植治疗开展不多,仅有一篇报道 2 例肺移植患儿有一例能长期存活^[28],因此,肺移植治疗未来有广阔的研究前景。

7. 干细胞移植:与其他疾病的前沿研究一样,国外学者同样认为可以通过移植干细胞来挽救严重发育不良的肺组织。研究发现肺间质干细胞可以由其他组织干细胞分化而来,比如骨髓、脂肪组织等等,并且具有调整免疫抑制造成的组织损伤作用^[29]。也就是说,骨髓干细胞等可以在肺内分化成特殊的肺组织细胞来促进肺、支气管等组织结构的重建和修复^[30]。肺组织再生可能需要内源性上皮祖细胞的参与,而这种肺组织多能干细胞已被发现在气道远端的部位存在^[31]。当这些细胞被移植注入小鼠受损伤的肺内即可分化为支气管、肺泡或肺

血管等细胞^[32]。因此有研究者推测,在胚胎时期或出生后移植此类干细胞可能会对修复 CDH 发育不良的肺有所帮助。然而目前此设想仅处于理论阶段,还需要大量的基础实验来探索和验证。

三、总结

近年来尽管在 CDH 的诊断和治疗方面有很大的创新和提高,但诸多方法均未能明显提高 CDH 患儿的生存率,国内外小儿外科研究者们通过不断的创新和探讨,也总结出了一些可供参考的临床经验,相信随着科学技术的不断发展,基础研究的深入,多学科领域的交叉和革新,对于 CDH 发病机制以及标准化的诊断和治疗方案将逐渐达成共识,但这一目标的实现还需所有小儿外科研究学者的共同努力。

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 Deprest J, Devlieger R, Rayyan M, et al. Treatment of Congenital Diaphragmatic Hernia [J]. Paediatrics & Child Health, 2009, 19 (12) : 555 - 558. DOI: 10. 1016/j. paed. 2009. 09. 016.
- 4 Tsao KJ, Lally KP. Innovations in the Surgical Management of Congenital Diaphragmatic Hernia [J]. Clinics in Perinatology, 2012, 39 (2) : 363 - 374. DOI: 10. 1016/j. clp. 2012. 04. 002.
- 5 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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 - 6353. 2016. 03. 024. Yuan LK, Tang J, Yu G. Application and research advance of prenatal MRI in evaluating diaphragmatic hernia of fetus [J]. J Clin Ped Sur, 2016, 15 (3) : 292 - 294. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 - 6353. 2016. 03. 024.
- 6 Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia [J]. Journal of pediatric surgery, 1996, 31 (1) : 148 - 152. DOI: 10. 1016/S0022-3468(96)90338-3.
- 7 Peralta CFA, Cavoretto P, Csapo B, et al. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks [J]. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2005, 26 (7) : 718 - 724. DOI: 10. 1002/uog. 2651.
- 8 Aspelund G, Fisher JC, Simpson LL, et al. Prenatal lung-head

- ratio; threshold to predict outcome for congenital diaphragmatic hernia[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012, 25 (7) : 1011–1016. DOI: 10.3109/14767058.2011.608442.
- 9 Bebbington M, Victoria T, Danzer E, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia[J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2014, 43(6) : 670–674. DOI: 10.1002/uog.13271.
 - 10 Victoria T, Bebbington MW, Danzer E, et al. Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetus with isolated left congenital diaphragmatic hernia[J]. *Prenatal diagnosis*, 2012, 32(8) : 715–723. DOI: 10.1002/pd.3890.
 - 11 Hedrick HL. Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia[J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2013, 22(1) : 37–43. DOI: 10.1016/j.siny.2009.07.012.
 - 12 Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, Oros D, et al. Association between intrapulmonary arterial Doppler parameters and degree of lung growth as measured by lung-to-head ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernia[J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2008, 31(2) : 164–170. DOI: 10.1002/uog.5201.
 - 13 Spaggiari E, Stirnemann JJ, Sonigo P, et al. Prenatal prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(5) : 572–577. DOI: 10.1002/uog.13450.
 - 14 Usui N, Kitano Y, Okuyama H, et al. Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia[J]. *Pediatric Surgery International*, 2011, 27(1) : 39–45. DOI: 10.1007/s00383-010-2725-z.
 - 15 Hidaka N, Murata M, Sasahara J, et al. Correlation between lung to thorax transverse area ratio and observed/expected lung area to head circumference ratio in fetuses with left-sided diaphragmatic hernia[J]. *Congenital Anomalies*, 2014, 55(2) : 81–84. DOI: 10.1111/cga.12092.
 - 16 Pelizzo G, Ballico M, Mimmi MC, et al. Metabolomic profile of amniotic fluid to evaluate lung maturity; the diaphragmatic hernia lamb model[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2014, 9(1) : 54. DOI: 10.1186/2049-6958-9-54.
 - 17 Partridge EA, Hanna BD, Rintoul NE, et al. Brain-type natriuretic peptide levels correlate with pulmonary hypertension and requirement for extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2015, 50(2) : 263–266. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.009.
 - 18 Georgescu R, Chiutu L, Nemes R, et al. Possibilities and limits in the treatment of congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Med Life*, 2014, 7(3) : 433–439.
 - 19 Sudhakaran N, Sothinathan U, Patel S. Best practice guidelines; Fetal surgery[J]. *Early Human Development*, 2012, 88(1) : 15–19. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.11.006.
 - 20 Kays DW, Jr LM, Ledbetter DJ, et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Annals of Surgery*, 1999, 230(230) : 340–348.
 - 21 郑锦涛, 夏慧敏. 全反式维生素 A 对 Nitrofen 诱导的肺发育不良的影响[J]. *临床小儿外科杂志*, 2009, 8(2) : 23–26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2009.02.008.
 - 22 Zhen JT, Xia HM. Retinoic acid rescues pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Clin Ped Sur*, 2009, 8(2) : 23–26. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2009.02.008.
 - 23 Coste K, Beurskens LW, Blanc P, et al. Metabolic disturbances of the vitamin A pathway in human diaphragmatic hernia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(2) : 47–57. DOI: 10.1152/ajplung.00108.2014.
 - 24 Xu C, Liu W, Chen Z, et al. Effect of prenatal tetrandrine administration on transforming growth factor-beta1 level in the lung of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2009, 44(8) : 1611. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.09.021.
 - 25 Zani A, Zani-Ruttenstock E, Pierro A. Advances in the surgical approach to congenital diaphragmatic hernia[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014, 19(6) : 364–369. DOI: 10.1016/j.siny.2014.09.002.
 - 26 Lazar DA, Cass DL, Rodriguez MA, et al. Impact of prenatal evaluation and protocol-based perinatal management on congenital diaphragmatic hernia outcomes[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2011, 46(5) : 808–813. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.02.009.
 - 27 Tiriyaki S, Ozcan C, Erdener A. Initial oxygenation response to inhaled nitric oxide predicts improved outcome in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Drugs in R & D*, 2014, 14(4) : 215–219. DOI: 10.1007/s40268-014-0063-7.
 - 28 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.
 - 29 Van Meurs KP, Rhine WD, Benitz WE, et al. Lobar lung transplantation as a treatment for congenital diaphragmatic hernia[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 1994, 29(12) : 1557–1560.