

·述评·

新生儿先天性膈疝诊治析评

马立霜 孟楚怡



全文二维码



开放科学码

【摘要】 先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)是指由于膈肌发育缺陷,腹腔内容物(如肝脏、胃泡等)突出到胸腔,伴发不同程度肺发育不良和肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的一种疾病。随着产前筛查、诊断和预后相关因素识别评估等方面技术的进步,CDH的治疗方法得到了持续改进。出生后肺保护性通气、营养支持、预防感染以及早期积极管理PH和微创修补膈肌缺损等综合管理策略的实施,也使得CDH患者的预后得到了显著改善。同时,胎儿期干预,如胎儿镜下气管阻塞(fetal endoscopic tracheal occlusion, FETO)的临床研究在国际上逐渐开展,这也为CDH的治疗提供了极大的潜力。对于重度CDH患者,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的应用近年在逐渐开展,但其远期预后尚不乐观,使用时机也尚未规范。此外,CDH患者的长期管理和预后改善需要多学科共同参与和监测,需要根据风险分层来进行指导。本文重点阐述CDH患者的病理生理改变、产前诊断与评估、胎儿期干预以及出生后诊治与综合管理方面的最新进展。

【关键词】 先天性膈疝; 肺发育; 胎儿期干预; 体外膜肺氧合

【中图分类号】 R655.6 R722.1

Progress in diagnosis and treatment of neonatal congenital diaphragmatic hernia. Ma Lishuang, Meng Chuyi. Department of Neonatal Surgery, Children's Hospital, Capital Institute of Pediatrics, Beijing, 100020, China. Corresponding author: Ma Lishuang, Email: malishuang2006@sina.com

【Abstract】 Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is a diaphragmatic defect resulting in herniation of abdominal contents, e. g. liver and gastric alveoli, into the chest cavity. It can lead to varying degrees of pulmonary dysplasia and pulmonary hypertension (PH). With the advances in prenatal screening, diagnosis, and identification and evaluation of prognostic factors, the treatment of CDH has been constantly improved. The comprehensive management strategies of postnatal lung protective ventilation, nutritional support, infection prevention, early active management of PH, and minimally invasive surgery to repair diaphragmatic muscle defects have also significantly improved the prognosis of CDH. Fetal endoscopic tracheal obstruction (FETO) and other fetal interventions are undergoing clinical trials internationally, showing great potential for the treatment of CDH. Though extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is widely used for children with severe CDH, it has a barely optimistic long-term prognosis and lacks standardized description of application timing. Additionally, the long-term management and prognosis of CDH require multi-disciplinary participation, monitoring and risk stratification based guidance. This article provides a comprehensive review of the progress in CDH's pathophysiology, prenatal diagnosis, fetal intervention and optimal postpartum management.

【Key words】 Congenital diaphragmatic hernia; Lung development; Fetal intervention; Extracorporeal membrane oxygenation

先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)是一种严重的出生结构缺陷,主要成因是妊娠期胎儿膈肌发育不完整,使得腹腔内脏器或组织自膈肌缺损处进入胸腔。其病理生理改变包括肺发育不全、肺血管发育异常以及新生儿持续性肺动脉高压(persistent pulmonary hypertension, PPHN),患者出生后缺氧和高碳酸血症可加剧PPHN,引起低氧性呼吸衰竭,甚至死亡。CDH的发病率为0.7/10 000~15.9/10 000,病死

DOI:10.12260/lxewkzz.2021.09.001

基金项目:1. 国家重点研发计划(编号:2018YFC1002503); 2. 北京市卫生与健康科技成果与适宜技术推广项目(编号:BHTPP202005); 3. 北京市儿科学科协同发展中心儿科重点专项(编号:XTZD20180305)

作者单位:首都儿科研究所附属儿童医院新生儿外科(北京市,100020)

通信作者:马立霜, Email: malishuang2006@sina.com

率在30%以上^[1-3];该数据排除死胎和终止妊娠的胎儿在外,实际病死率可能更高^[4]。目前CDH的产前诊断与预后评估技术取得了较大进展,其胎儿期干预及出生后的治疗方案也在不断改进^[5]。现就近年来新生儿CDH的诊治进展阐述如下。

一、病理生理改变

CDH的发病机理尚不清楚。尚未鉴定出单基因起源,研究显示只有30%的病例与基因相关^[6]。还有研究发现类维生素A信号传导途径的异常及除草剂硝基苯与CDH发病有关^[7,8]。尽管硝基苯仅被证实与胎鼠CDH发生相关,尚未证实与人类发病有关,但其提供了环境因素可引起CDH的证据^[9]。这表明表观遗传和环境因素等多因素的影响可能在CDH的发病机理中起重要作用。在50%~70%的病例中CDH孤立发生,另30%~50%为复杂型、非孤立型或“CDH+”综合征,与结构异常、染色体异常和(或)单基因疾病相关^[10]。

CDH患者常伴有肺发育异常,以肺发育不全和持续性肺动脉高压为主。发育中的肺出现分支结构形态受损,腺泡发育不全,细支气管末端减少,肺泡化失败^[11]。肺血管床减少、肺血管重塑和血管反应性改变会导致CDH新生儿的肺动脉高压^[3]。同时,由于腹部内容物向左胸突出,导致心脏旋转,从而减少了穿过卵圆孔的血流量,心脏左侧的充盈减慢而抑制了左心室的生长,严重的左侧CDH患者常合并左心室发育不全^[12]。左室容积减小和肺血管床横截面积减小,二者共同作用影响了CDH新生儿出生后从胎儿循环到成人循环的过渡,使一些CDH患者行肺动脉高压肺血管扩张治疗时疗效不佳,导致严重的低氧血症、高碳酸血症和酸中毒^[13]。

二、CDH的诊断与预后评估

目前B超是诊断CDH的金标准,但它受到技术上的挑战和医生熟练程度的限制。约60%的CDH患者在产前经常规超声检查(平均发现胎龄为24.2周)得到诊断。超声检查特征包括直接征象(胸腔内发现腹部器官如肠蠕动、肝脏和/或胃的移位)和间接征象(心轴异常,纵隔移位和/或羊水过多)。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可以更好地分辨胎儿的解剖结构,识别肝脏位置,评估肺功能并检测其他相关异常,是常用的辅助检查手段。MRI除了测算胎儿肺容积以外,还可用于评估膈肌的形态(包括膈肌厚度和偏移程度)及功能^[14]。胎儿超声心动图检查可以排除相关心脏异常,并评估是否存在左室发育不全^[15]。肺动脉内多普勒超声(intra-pulmonary-artery Doppler, IPaD)是一种用于评估肺动脉高压的测量方法,较高的IPaD搏动指数被证实与CDH死亡率增加相关,胎儿核型分析和微阵列分析有助于排除染色体异常^[16]。

基于详细的影像学检查及胎儿核型分析的产前诊断方法是CDH主要的结局预测指标。肺面积/头围比(lung-to-head ratio, LHR)被用于评估肺发育不全严重程度以及CDH胎儿的预后^[3]。LHR<1.0提示预后不良。由于不同胎龄胎儿肺和头部的生长发育程度不同,因此,根据LHR正常胎儿预期值与测量值的百分比(observed-to-expected lung-to-head ratio, O/E LHR),可将CDH进一步分为极重度(O/E LHR<15%)、重度(O/E LHR 15%~25%)、中度(O/E LHR 26%~35%)和轻度(O/E LHR 36%~45%)^[17]。对妊娠期胎儿进行连续测量评估得到的最小(最差)O/E LHR,或在胎儿孕26~28周测出的O/E LHR,能更准确地对CDH患者的预后进行评估^[18]。最小O/E LHR是预测死亡率和是否使用ECMO的最佳产前参数。但LHR的测量需要有经验的医师经过一段时期的学习才能做出较为准确的判断^[19]。MRI测量得到的绝对胎儿肺容量和相对胎儿肺容量也已用于评估CDH的严重程度,当胎儿预测肺容积百分比<15%时,提示需使用ECMO^[20]。此外, MRI测量得到的妊娠晚期胎儿肺总量也被用作CDH的诊断评估指标,当肺总量<20 mL时提示胎儿预后不良。但Furman等^[18]发现肺容量等参数在CDH患者肺生长过程中存在较大的可变性,故其在常规评估肺发育情况和评估患者预后上,仍需要进一步的研究来证实。

三、治疗

(一)胎儿期干预

对于严重CDH胎儿的干预目标是预防肺发育不全,促进足够的肺生长,以提高胎儿存活率^[21]。多项动物研究表明,产前气管阻塞(tracheal occlusion, TO)可防止肺液通过上呼吸道流入羊膜腔,从而促进实质肺生长,使肺泡和毛细血管数量增加,肺小动脉重塑,也被称为PLUG(plug the lungs until it grows, PLUG)流程。

但长时间的 TO 会减少 II 型肺泡细胞的数量,导致肺泡表面活性物质缺乏^[22]。出生前适时解除 TO 可使 II 型肺泡细胞的密度趋向正常化。

在过去 25 年中,胎儿外科手术已从高侵入性的开放手术改进为目前公认的经皮超声内窥镜手术。其应用指征包括:严重孤立型 CDH、O/E LHR < 25%、肝脏病入严重^[3,5]。胎儿镜下气管阻塞(foetal endoscopic tracheal occlusion, FETO)正在开展系列全球随机临床试验(<https://www.totaltrial.eu/>, NCT00763737, NCT01240057),该方法通过经皮超声内窥镜,将乳胶球囊置入胎儿气道,堵塞气管以诱导肺生长;通常在分娩前通过超声检查或超声引导穿刺术将栓塞球囊取出,以促进肺成熟^[22]。在气管阻塞促进肺生长(Tracheal Occlusion To Accelerate Lung growth, TOTAL)试验中,球囊放置术在妊娠第 27~32 周进行,并在妊娠约 34 周时选择性移除球囊。中位手术时间限制在 10 min 以内,以降低胎膜早破和早产的风险^[22]。有报道显示, FETO 已使重度 CDH 新生儿存活率明显提高,但 FETO 的益处是否真正大于其风险仍需要进一步的评估以确定^[23]。目前 TOTAL 临床研究仅在具有较高资质的母胎医学中心开展,且有严格的病例纳入标准。

有研究显示, FETO 在重度 CDH 患者中已取得一定的成果,使重度左侧孤立型 CDH 患者(O/E LHR < 25%)的存活率相较于未行 FETO 的患者,从 24% 提高到了 49%;右侧 CDH(O/E LHR < 45%)的存活率从 17% 提高到 42%^[24]。但一项对中度孤立型 CDH 患者的 FETO 大型随机临床实验发现, FETO 并未显示出明显的预后优势,这提示应谨慎选择将严重 CDH 纳入 FETO 标准^[25]。目前 FETO 大多数仅用于孤立型 CDH 病例,也有学者提出扩大病例纳入范围,如合并心脏缺陷或先天性肺部病变^[29];并将合并法洛四联症 CDH 患者纳入非孤立型严重病例,结果显示预后良好。因此,如果 TOTAL 试验证明 FETO 对孤立型 CDH 有效,则下一步可尝试纳入合并其他异常的重度 CDH 患者。

虽然目前重度孤立型 CDH 患者存活率得到了提高,但仍然面临较大的早产和胎膜早破风险^[26]。一种新的“Smart-TO”球囊正在开发之中^[27];这个球囊使用磁阀,使其可以在胎儿行核磁共振检查时被激活而解除气道阻塞^[28];这是减少 FETO 相关并发症的一项潜在策略。

选择性磷酸二酯酶抑制剂西地那非已被批准用于治疗 CDH 新生儿持续性肺动脉高压。西地那非对 CDH 肺血管发育的影响是多方面的,人类离体胎盘灌注模型表明,安全剂量的母体西地那非可获得较理想的治疗效果^[30]。动物实验证明,西地那非与气管阻塞法联合使用可协同改善 CDH 预后^[31]。但这些治疗方法是否适用于人类,尚待进一步研究。

(二) 产时治疗

宫外产时处理(ex utero intrapartum treatment, EXIT)是在胎儿娩出过程中以及娩出后立即进行的针对出生缺陷的一种手术治疗方法^[32]。该方法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,以保证胎儿离开母体时的有效气道通气或氧气供应。在患有呼吸窘迫的 CDH 新生儿中,立即进行气管插管比使用面罩通气更可取,同时置入胃管进行胃肠减压可最大程度降低肠管胀气风险。用于 CDH 婴儿复苏的理想吸入氧浓度(Fraction of inspiration O_2 , FiO_2)尚无明确共识,通常建议采用“温和”通气,主要为间歇性强制通气(intermittent mandatory ventilation, IMV),采取允许性高碳酸血症策略,以降低这些患者因呼吸机诱发的肺损伤风险,最好使用 T 型复苏器,以呼吸频率 40~60 次/分的速度启动正压通气(positive pressure ventilation, PPV),并密切注意峰值吸气压力(peak inspiratory ventilator pressure, PIP)。通常建议保持 $PIP < 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ 。在足月或早产 CDH 新生儿中使用表面活性剂治疗会降低存活率,因此不建议常规使用^[33]。

(三) 通气策略

一项国际 RCT 试验研究了最佳初始通气模式,发现起始阶段采用常规机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV)的 CDH 婴儿通气时间短,吸入一氧化氮(inhaled nitric oxide, iNO)、使用西地那非和 ECMO 的频率降低,且血管活性药物的使用时间也较短^[34]。CMV 的设置为初始通气气道峰压(peak inspiratory pressure, PIP) $< 25 \text{ cm H}_2\text{O}$,呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)为 3~5 $\text{cm H}_2\text{O}$,呼吸频率 40~60 次/分,以维持 PaCO_2 在 50~70 mmHg^[33]。若使用 30 $\text{cm H}_2\text{O}$ 的 PIP、呼吸频率 60 次/分无法有效通气,则提示应启动高频振荡通气(high-frequency oscillatory ventilation, HFOV),限制平均气道阻力(mean airway pressure, MAP)在 14~16 $\text{cm H}_2\text{O}$,压力在 30~40 $\text{cm H}_2\text{O}$ 。如 HFOV 的 MAP 在 16 $\text{cm H}_2\text{O}$ 下仍无法维持氧合,则应考虑 ECMO^[35]。

(四)血流动力学支持

CDH 新生儿经常会出现血流动力学不稳定的情况,需要做出快速、有针对性的处理。应持续监测血流动力学状态,评估动脉、静脉血氧饱和度以及超声心动图。CDH 婴儿可能由于血管阻力增加和心室功能障碍而出现心输出量下降。患有灌注不足的 CDH 患者可考虑使用晶体疗法和正性肌力药^[3,5]。米力农作为磷酸二酯酶抑制剂可以在提高心功能的同时舒张肺血管床,降低肺动脉压力,已被证明可改善 CDH 新生儿的肺动脉高压,但药物使用的时机及剂量范围需要在更多的病例中总结经验,目前已开展随机临床试验(NCT02951130)以验证其效果^[36]。另外,在进行液体复苏时,须考虑 CDH 患者发生肺水肿的风险,应严格控制液体入量;在持续低灌注情况下,须进行全面的心血管检查^[5];配合各种血管活性药物的使用和及时调整药物剂量,同时给予有效的呼吸支持和合适的降低肺动脉压治疗,一般可以保证有效的组织灌注,维持外周血管阻力,减轻右心前后负荷。在维持正常体循环压力的前提下逐渐减低肺动脉压力是治疗的关键。

(五)ECMO

国际上在过去 20 年中,新生儿重症 CDH 作为 ECMO 的适应证之一,其存活率一直在 50% 左右,治疗效果要低于其他适用于 ECMO 的疾病^[34,37,38]。使用指征包括:①缺氧,血氧饱和度难以维持在 85% 或气管插管后仍低于 70%;②代谢性酸中毒,乳酸 $>5 \text{ mmol/L}$;③高碳酸血症,持续 $\text{PaCO}_2 > 70 \text{ mmHg}$ 或 65 mmHg , $\text{pH} < 7.20$;④低血压,组织灌注不良,尿量 $< 0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 或经输液和正性肌力药物治疗效果不佳;⑤氧合指数(oxygenation index, OI) ≥ 40 ;⑥ $\text{PIP} \geq 26 \text{ cm H}_2\text{O}$, HFOV 的 $\text{MAP} > 17 \text{ cm H}_2\text{O}$;⑦体重 $> 2 \text{ kg}$, 出生孕周 > 34 周。国外研究显示危重 CDH 患者应尽早行 ECMO 治疗,但很难确定 CDH 患者 ECMO 的理想治疗时间^[38];尚无数据说明 ECMO 的使用时机与 CDH 患者的预后和死亡率存在关联^[39]。使用 ECMO 的时间通常限制在 1~4 周,对于较严重患者,ECMO 治疗时间可能超过 4 周,但远期预后并不理想。

ECMO 有两种基本类型:静脉-动脉型[venoarterial (VA) ECMO],静脉-静脉型[venovenous (VV) ECMO]。在年龄较小的婴儿中,VV ECMO 虽然具有技术层面的挑战性,但因其较少引起血管收缩,也可保留住颈动脉,因此成为某些临床医生首选的 ECMO 插管方法。但是,采用这两种方式进行 ECMO 治疗的患者生存结局没有明显差异^[40]。也有研究指出,VV ECMO 有降低神经损伤风险的优势^[41]。近年来,ECMO 主要用于经过积极传统治疗无效的重度 CDH,有文献指出 ECMO 对持续性肺动脉高压、肺发育不良引起的呼吸衰竭效果良好,但 ECMO 带来的近期并发症如出血、血栓、惊厥、肾损伤,及远期神经系统发育不良、肺发育不良的发生率仍较高。此外,随着血管活性药物研究及微创手术等其他治疗手段的进展,临床上对于使用 ECMO 也更加谨慎。近年来国际上先天性膈疝患者应用 ECMO 的数量有所减少,在通过积极的药物及其他有效治疗方法仍不能缓解肺动脉高压等情况下,ECMO 可以作为一个治疗手段尝试应用。这些努力将改善并影响 ECMO 治疗 CDH 的未来应用。

(六)外科手术修复时机

加拿大 CDH 合作组织和 CDH 欧盟组织发布临床标准,明确了 CDH 外科修复的时机和条件^[5,41]。但手术修复的最佳时机仍存在争议,尤其在需要 ECMO 治疗的患者中^[40]。一些学者认为出生后 12~36 h 是最佳干预时期,该阶段的特征是机体暂时性保证了足够的气体交换,可达到血流动力学的稳定,但之后有可能出现进行性呼吸恶化。大多数医疗中心的建议是推迟修复,至患者生理指标稳定为宜。欧洲 CDH 组织建议的手术时机为平均动脉血压(mean arterial blood pressure, MABP)处于正常水平,插管前血氧饱和度在 85%~95%,且 $\text{FiO}_2 < 0.5$ 、血乳酸 $< 3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、尿量 $> 1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[41]。另一项专家共识建议,待 $\text{iNO} \leq 10 \text{ ppm}$ 、 $\text{FiO}_2 \leq 0.5$ 、氧饱和度持续超过 92%、肺动脉压下降至收缩压的 2/3 以下、 $\text{MABP} \geq 45 \text{ mm Hg}$ 及血红蛋白 $\geq 10 \text{ g/dL}$ 时再进行手术^[42]。如果患者在未施行 ECMO 的情况下血液动力学稳定,气体交换有效,则即使肺动脉高压尚未完全解决,也可行修复手术。有研究显示,患者超声心动图显示肺动脉压下降至收缩压的 80% 以下时,术后急性代偿失调的发生率降低^[43]。因此,对于中重度 CDH 患者建议于出生后 24~48 h、呼吸循环功能维持稳定后尽早手术。对于呼吸循环功能已较稳定而后短时间内病情急剧恶化的患者,应警惕病入胸腔脏器嵌顿情况的发生。

(七)手术方式的选择

先天性膈疝的手术修复包括开放手术和腔镜手术两种,在一项针对 161 名小儿外科医生的调查中,89%

的小儿外科医生采用胸腔镜手术。相比传统开放式手术,胸腔镜手术具有创伤小、恢复快、住院时间短、能更早恢复喂养以及死亡率低的优势。有学者认为,经胸腔镜手术修补CDH时,病入脏器还纳后因肺组织发育不良给手术操作提供了一定的空间,使得新生儿膈疝经胸腔镜修复更有优势,但因胸腔镜手术在技术上具有挑战性,可能会延长手术时间,增加术后并发症的风险;此外,在Weaver等^[44]的研究中,胸腔镜手术修复后的复发率为8.4%,远高于开放式手术。也有研究显示,微创手术是安全可行的,但较多依赖外科医生的专业技术水平^[45]。另外,重症患者的血氧饱和度不易维持稳定,术中可依据监测情况适时暂停手术操作,待病情稳定后继续手术^[46]。

四、患者长期管理和预后

CDH患者管理的进步使未接受ECMO的患者总体存活率提高了70%~90%,接受ECMO的患者总存活率提高了约50%。CDH患者的长期随访包括多学科共同参与和监测,并根据风险分层给予相应指导^[47]。有文献报道,约87%的CDH患者出现长期并发症,如反复呼吸道感染(34%)、胃食管反流(30%)、发育停滞(20%)、胸部畸形(40%)和认知障碍(70%)。在接受手术修复的非严重CDH患者中,呼吸阻抗的损害可持续至学龄阶段^[48]。Moawd^[49]的一项研究发现,呼吸运动训练可以改善先天性膈疝儿童的呼吸功能和生活质量,通过肺活量锻炼和呼吸肌增强锻炼可提升呼吸功能。评估呼吸肌训练对先天性膈疝手术后学龄儿童的呼吸功能、最大运动能力、功能表现和生活质量具有重要意义。行吸气肌训练后,包括膈肌在内的呼吸肌的力量和耐力可能得到改善。提高呼吸肌的力量可以延缓膈肌疲劳的进展,改善呼吸功能。

近年来随着产前诊断技术的提高,越来越多的膈疝患者在孕早期被检出,更多家庭选择理性保留胎儿并给予积极治疗。因此CDH新生儿病情的严重程度有所增加,治疗难度加大^[50]。关于CDH的诊断及治疗正随着技术的进步而不断革新。相信随着CDH多学科诊治管理体系的不断完善,其存活率和生存质量将得到显著的改善。

参考文献

- 1 Paoletti M, Raffler G, Gaffi MS, et al. Prevalence and risk factors for congenital diaphragmatic hernia: A global view[J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2020, 55(11): 2297-2307. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.06.022.
- 2 Gupta VS, Harting MT, Lally PA, et al. Mortality in congenital diaphragmatic hernia: a multicenter registry study of over 5000 patients over 25 years[J]. *Annals of Surgery*, 2021. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005113.
- 3 Kirby E, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: current management strategies from antenatal diagnosis to long-term follow-up[J]. *Pediatric surgery international*, 2020, 36(4): 415-429. DOI: 10.1007/s00383-020-04625-z.
- 4 Burgos CM, Frenckner B. Addressing the hidden mortality in CDH: a population-based study[J]. *Journal of pediatric surgery*, 2017, 52(4): 522-525. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.061.
- 5 Puligandla PS, Skarsgard ED, Offringa M, et al. Diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia: a clinical practice guideline[J]. *CMAJ*, 2018, 190(4): E103-E112. DOI: 10.1503/cmaj.170206.
- 6 Yu L, Sawle AD, Wynn J, et al. Increased burden of de novo predicted deleterious variants in complex congenital diaphragmatic hernia[J]. *Human molecular genetics*, 2015, 24(16): 4764-4773. DOI: 10.1093/hmg/ddv196.
- 7 Michikawa T, Yamazaki S, Sekiyama M, et al. Maternal dietary intake of vitamin A during pregnancy was inversely associated with congenital diaphragmatic hernia: the Japan Environment and Children's Study[J]. *British Journal of Nutrition*, 2019, 122(11): 1295-1302. DOI: 10.1017/S0007114519002204.
- 8 Montalva L, Zani A. Assessment of the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia and of the dysregulated factors involved in pulmonary hypoplasia[J]. *Pediatric surgery international*, 2019, 35(1): 41-61. DOI: 10.1007/s00383-018-4375-5.
- 9 Kardon G, Ackerman KG, McCulley DJ, et al. Congenital diaphragmatic hernias: from genes to mechanisms to therapies[J]. *Disease models & mechanisms*, 2017, 10(8): 955-970. DOI: 10.1242/dmm.028365.
- 10 Wagner R, Montalva L, Zani A, et al. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Semin Perinatol*, 2020, 44(1): 151170. DOI: 10.1053/j.semperi.2019.07.009.
- 11 Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(3): 147-153. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.04.008.

- 12 Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia; implications for the management of pulmonary hypertension[J]. J Pediatr, 2018, 197; 17-22. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.02.040.
- 13 Gupta VS, Harting MT. Congenital diaphragmatic hernia-associated pulmonary hypertension[J]. Semin Perinatol, 2020, 44(1): 151167. DOI:10.1053/j.semperi.2019.07.006.
- 14 Cicero G, Mazziotti S, Blandino A, et al. Magnetic resonance imaging of the diaphragm: from normal to pathologic findings[J]. J Clin Imaging Sci, 2020, 10; 1. DOI:10.25259/JCIS_138_2019.
- 15 Wehrmann M, Patel SS, Haxel C, et al. Implications of Atrial-Level shunting by echocardiography in newborns with congenital diaphragmatic hernia[J]. The Journal of pediatrics, 2020, 219; 43-47. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.12.037.
- 16 Basurto D, Fuenzalida J, Martinez-Portilla RJ, et al. Intrapulmonary artery Doppler to predict mortality and morbidity in fetuses with mild and moderate left-sided congenital diaphragmatic hernia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. DOI:10.1002/uog.23701.
- 17 Perrone EE, Deprest JA. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions[J]. Translational Pediatrics, 2021, 10(5): 1448. DOI:10.21037/tp-20-130.
- 18 Furman Y, Gavri-Beker A, Miller TE, et al. Do Serial Sonographic Assessments of Fetuses with Isolated Congenital Diaphragmatic Hernia Help Us Predict Survival? [J]. Fetal Diagnosis and Therapy, 2021; 1-9. DOI:10.1159/000515693.
- 19 Perrone EE, Abbasi N, Cortes MS, et al. Prenatal assessment of congenital diaphragmatic hernia at north american fetal therapy network centers: A continued plea for standardization[J]. Prenatal Diagnosis, 2021, 41(2): 200-206. DOI:10.1002/pd.5859.
- 20 Mahalingam H, Babu B, Rangasami R, et al. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of congenital diaphragmatic anomalies[J]. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2020, 51(1): 1-7. DOI:10.1186/s43055-020-00340-w.
- 21 Chatterjee D, Richard J, Gien J. Update on congenital diaphragmatic hernia[J]. Anesthesia & Analgesia, 2020, 131(3): 808-821. DOI:10.1213/ANE.0000000000004324.
- 22 Tsao K, Johnson A. Fetal tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia[J]. Semin Perinatol, 2020, 44(1): 151164. DOI:10.1053/j.semperi.2019.07.003.
- 23 Kovler ML, Jelin EB. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia[J]. Semin Pediatr Surg, 2019, 28(4): 150818. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2019.07.001.
- 24 Smith GC. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery[J]. N Engl J Med, 2016, 375(5): 486. DOI:10.1056/NEJMc1605902.
- 25 Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia[J]. N Engl J Med, 2021, 385(2): 119-129. DOI:10.1056/NEJMoa2026983.
- 26 Sacco A, Van der Veen L, Bagshaw E, et al. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. Prenat Diagn, 2019, 39(4): 251-268. DOI:10.1002/pd.5421.
- 27 Sananès N, Regnard P, Mottet N, et al. Evaluation of a new balloon for fetal endoscopic tracheal occlusion in the nonhuman primate model[J]. Prenat Diagn, 2019, 39(5): 403-408. DOI:10.1002/pd.5445.
- 28 Basurto D, Sananes N, Bleaser T, et al. Safety and efficacy of the Smart tracheal occlusion balloon for congenital diaphragmatic hernia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57(1): 105-112. DOI:10.1002/uog.23135.
- 29 Seravalli V, Jelin EB, Miller JL, et al. Fetoscopic tracheal occlusion for treatment of non-isolated congenital diaphragmatic hernia[J]. Prenat Diagn, 2017, 37(10): 1046-1049. DOI:10.1002/pd.5139.
- 30 Russo FM, Mori da Cunha MG, Jimenez J, et al. Complementary Effect of Maternal Sildenafil and Fetal Tracheal Occlusion Improves Lung Development in the Rabbit Model of Congenital Diaphragmatic Hernia[J]. Ann Surg, 2020. DOI:10.1097/SLA.0000000000003943.
- 31 Russo FM, Mgmcm DA, Jimenez J, et al. Synergic effect of maternal sildenafil and fetal tracheal occlusion improving pulmonary development in the rabbit model for congenital diaphragmatic hernia[J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2017, 216(1): S62. DOI:10.1016/j.ajog.2016.11.974.
- 32 Bence CM, Wagner AJ. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedures[J]. Semin Pediatr Surg, 2019, 28(4): 150820. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2019.07.003.
- 33 Snoek KG, Capolupo I, Van Rosmalen J, et al. Conventional mechanical ventilation versus high-frequency oscillatory ventilation for congenital diaphragmatic hernia[J]. Ann Surg, 2016, 263(5): 867-874. DOI:10.1097/SLA.0000000000001533.
- 34 McHoney M, Hammond P. Role of ECMO in congenital diaphragmatic hernia[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2018, 103(2): F178-F181. DOI:10.1136/archdischild-2016-311707.

- 35 Grover TR, Rintoul NE, Hedrick HL. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia[J]. *Semin Perinatol*, 2018, 42(2):96-103. DOI:10.1053/j.semperi.2017.12.005.
- 36 Lakshminrusimha S, Keszler M, Kirpalani H, et al. Milrinone in congenital diaphragmatic hernia-a randomized pilot trial; study protocol, review of literature and survey of current practices[J]. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2017, 3:27. DOI:10.1186/s40748-017-0066-9.
- 37 Wild KT, Hedrick HL, Rintoul NE. Reconsidering ECMO in Premature Neonates[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2020, 47(12):927-932. DOI:10.1159/000509243.
- 38 Rafat N, Schaible T. Extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:336. DOI:10.3389/fped.2019.00336.
- 39 Kim AG, Mon R, Karmakar M, et al. Predicting lethal pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia (CDH): Institutional experience combined with CDH registry outcomes[J]. *J Pediatr Surg*, 2020, 55(12):2618-2624. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2020.08.010.
- 40 Guner YS, Harting MT, Fairbairn K, et al. Outcomes of infants with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous versus venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A propensity score approach[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(11):2092-2099. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.06.003.
- 41 Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, et al. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe; the CDH EURO consortium consensus-2015 update[J]. *Neonatology*, 2016, 110(1):66-74. DOI:10.1159/000444210.
- 42 Deeney S, Howley LW, Hodges M, et al. Impact of objective echocardiographic criteria for timing of congenital diaphragmatic hernia repair[J]. *J Pediatr*, 2018, 192:99-104. e4. DOI:10.1016/j.jpeds.2017.09.004.
- 43 Delaplain PT, Harting MT, Jancelewicz T, et al. Potential survival benefit with repair of congenital diaphragmatic hernia (CDH) after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in select patients: Study by ELSO CDH Interest Group[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(6):1132-1137. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2019.02.052.
- 44 Weaver KL, Baerg JE, Okawada M, et al. A Multi-Institutional Review of Thoracoscopic Congenital Diaphragmatic Hernia Repair[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2016, 26(10):825-830. DOI:10.1089/lap.2016.0358.
- 45 Suply E, Rees C, Cross K, et al. Patch repair of congenital diaphragmatic hernia is not at risk of poor outcomes[J]. *J Pediatr Surg*, 2020, 55(8):1522-1527. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2019.10.021.
- 46 Putnam LR, Tsao K, Lally KP, et al. Minimally invasive vs open congenital diaphragmatic hernia repair; is there a superior approach? [J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(4):416-422. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.050.
- 47 Tan JK, Banton G, Minutillo C, et al. Long-term medical and psychosocial outcomes in congenital diaphragmatic hernia survivors[J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104(8):761-767. DOI:10.1136/archdischild-2018-316091.
- 48 Ferrante G, Cilluffo G, Di Pace MR, et al. New insights in respiratory impedance in young children after repair of congenital diaphragmatic hernia: a cross-sectional study[J]. *Ital J Pediatr*, 2019, 45(1):82. DOI:10.1186/s13052-019-0670-6.
- 49 Moawd SA, Azab AR, Ibrahim ZM, et al. Impacts of Respiratory Muscle Training on Respiratory Functions, Maximal Exercise Capacity, Functional Performance, and Quality of Life in School-Aged Children with Postoperative Congenital Diaphragmatic Hernia[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020:8829373. DOI:10.1155/2020/8829373.
- 50 李景娜, 马丽霜, 孙滨, 等. 新生儿重症膈疝围生期预后评估及综合治疗[J]. *中华小儿外科杂志*, 2018, 39(10):752-756. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.10.008.
- Li JN, Ma LS, Sun B, et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of neonatal congenital severe diaphragmatic hernia[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2018, 39(10):752-756. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.10.008.

(收稿日期:2021-07-05)

本文引用格式: 马立霜, 孟楚怡. 新生儿先天性膈疝诊治析评[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(9):801-807. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.09.001.

Citing this article as: Ma LS, Meng CY. Progress in diagnosis and treatment of neonatal congenital diaphragmatic hernia[J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2021, 20(9):801-807. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.09.001.