

· 述评 ·

# 重视出生结构缺陷的早期干预 发展母胎医学



全文二维码

王俊 施诚仁

上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092

通信作者: 施诚仁, Email: shicr629@163.com

**【摘要】** 出生结构缺陷是导致婴幼儿死亡和先天残疾的主要原因。随着对出生结构缺陷认识的不断深入, 以及各种产前诊断方法的进步, 一些出生结构缺陷在产前便可获得诊断。随着“母胎医学”的发展, 部分出生结构缺陷可在胎儿期通过手术干预治疗得到及早矫治, 从而改善患儿预后, 提高生命质量。目前, 国内母胎医学和胎儿期手术干预治疗技术尚处于起步阶段, 对于出生结构缺陷的诊治尚存在认识差异。本文就出生结构缺陷流行病学、母胎医学的兴起和发展以及胎儿期外科手术干预治疗的相关内容进行了阐述, 以期临床开展相关工作提供参考。

**【关键词】** 畸形, 严重畸胎样/外科学; 婴儿, 新生; 产前诊断/仪器和设备; 胎儿期疗法

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208026-001

## Emphasis on early intervention of fetal structural defects and developing of maternal-fetal medicine

Wang Jun, Shi Chenren

Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Shi Chengren Email: shicr629@163.com

**【Abstract】** Fetal structural defects are the leading cause of death and congenital disability in infants and toddlers children. With the deeper understanding of fetal structural defects and recent advances in various of prenatal diagnostics methods, some fetal structural defects may be diagnosed prenatally before birth. With the rapid development of “maternal-fetal medicine”, some fetal structural defects are managed early through fetal surgery for achieving better infants’ prognosis and quality-of-life. Currently, maternal-fetal medicine and fetal surgical intervention have remained in their infancy in mainland China. There are differences exist in the understanding, diagnosis and treatment of fetal structural defects. This review paper focused up the epidemiology of fetal structural defects, the development of maternal-fetal medicine, and fetal surgery to offer a references for clinical practices.

**【Key words】** Abnormalities, Severe Teratoid/SU; Infant, Newborn; Prenatal Diagnosis/IS; Fetal Therapies

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208026-001

出生结构缺陷是指在胚胎或胎儿发育过程中发生的结构、功能或代谢异常, 可发生在消化道、心血管、泌尿生殖和神经等各个器官系统<sup>[1]</sup>。主要表现为各种先天畸形, 包括先天性心脏病、先天性膈疝 (congenital diaphragmatic hernia, CDH)、先天性食管闭锁、先天性脑积水、脊柱裂和肾积水等<sup>[2]</sup>。出生结构缺陷的病因较为复杂, 可能与遗传、环境因素有关, 也可能是两者共同作用的结果。目前出生结构缺陷是导致早期流产、死胎、围产儿死亡、婴幼儿死亡及先天残疾的主要原因, 居发达国家婴儿死因首位。在美国约 20% 的婴儿死于出生结构缺陷<sup>[3-4]</sup>。出生结构缺陷的早期干预已成为全球重要的公共卫生问题。

出生结构缺陷具有显著的地域和人群分布特征, 在不同国家、地区和人群中, 出生结构缺陷的发病率存在显著差异。据世界卫生组织估计, 全球低收入国家的出生结构缺陷发病率约为 6.42%, 中等收入国家约为 5.57%, 高收入国家约为 4.72%<sup>[5]</sup>。美国一项研究显示, 各个器官系统的结构缺陷发病率存在差异, 最低为 0.0062% (主动脉弓中断), 最高可达 0.1993% (先天性心脏病)<sup>[4]</sup>。研究显示, 俄罗斯 1973—2011 年出生结构缺陷的发病率约为 3.61%, 发病率最高的出生结构缺陷类型是骨骼肌肉系统畸形和泌尿系统畸形<sup>[6]</sup>。

中国2011年出生结构缺陷的发病率约为5.6%,排名前三的出生结构缺陷类型依次为先天性心脏病、多指(趾)、唇裂伴或不伴腭裂<sup>[5]</sup>。在发达国家,出生结构缺陷是导致婴儿死亡的首位原因。在我国,出生结构缺陷在全国婴儿死因中的构成比顺位已由2000年的第4位上升至2011年的第2位,达19.1%<sup>[5]</sup>。

随着对出生结构缺陷认识的不断深入,加上超声波检查和核磁共振成像技术等产前诊断技术的普及和应用,越来越多的出生结构缺陷在产前便可得到诊断,这为胎儿期手术干预提供了可能。充分了解出生结构缺陷的胚胎学和病理学基础是开展胎儿期干预治疗的先决条件之一,如对于产前诊断的CDH而言,肺脏发育不良而非膈肌缺损是影响患儿预后的主要因素,胎儿期干预治疗的主要目标是促进胎儿肺发育,而非修复膈肌缺损。此外,我们在干预胎儿出生结构缺陷的同时,也应保障母体健康。由此,19世纪60年代在西方国家产生了新型亚专科—母胎医学(maternal-fetal medicine)<sup>[7]</sup>。母胎医学作为一门新兴学科,是由围产医学、医学遗传学、影像学、小儿外科学、新生儿学等组成的一个综合学科,关注母亲、胎儿的病理与生理,强调多个学科之间相互整合,提供全面专业的医学咨询,真正实现从胎儿至婴幼儿乃至青少年全周期保障患儿生命安全,改善患儿预后<sup>[7-8]</sup>。我国人口基数庞大,在目前生育政策改变、妊娠高风险孕妇增多的大背景下,应发展母胎医学,从源头上保障母婴健康,减少出生结构缺陷。

胎儿期外科手术开始于20世纪80年代,美国加州大学旧金山分校的Harrison等成立了专门的胎儿治疗中心,针对危及胎儿生命的先天性结构畸形进行产前手术干预,并进行了一系列探索<sup>[9]</sup>。之后,欧美等国家的科研团队陆续将胎儿期外科手术治疗广泛应用于临床<sup>[10]</sup>。胎儿治疗多学科团队(multidisciplinary treatment, MDT)包括小儿外科、产科、麻醉科、遗传科、小儿心血管内科、放射科、新生儿科等专科医生<sup>[11]</sup>。MDT团队的建立可更加及时、全面、准确地评估孕妇及胎儿病情,指导产前咨询、产前干预、分娩策略以及产后诊治措施。通常开展胎儿期外科手术应满足以下几个先决条件:①产前诊断准确;②充分了解先天性畸形疾病的胚胎学、病理学及相关母胎医学知识;③排除其他合并严重异常,如染色体异常和主要脏器畸形;④疾病目前尚无更为有效的产后治疗手段;⑤经MDT团队综合评估,胎儿期手术具有可行性,符合伦理学要求,并充分告知患儿家属手术的风险和利弊,尊重家属的选择<sup>[12]</sup>。

胚胎学基础和母胎医学相关知识能正确指导产前诊断和评估、帮助小儿外科医生采取合适的治疗手段,对改善出生结构缺陷患儿的预后具有重要意义。1982年,加州大学旧金山分校首次对双侧肾积水胎儿进行了胎儿期手术<sup>[9]</sup>。此后,胎儿期手术治疗CDH、脑脊髓脊膜膨出、先天性肺囊性腺瘤样畸形和骶尾部畸胎瘤等先天性畸形相继获得成功<sup>[10]</sup>。

CDH是由于胚胎时期单侧或者双侧膈肌发育缺陷,导致腹腔内脏器疝入胸腔,引起纵膈推移和肺发育不良等病理改变的一种先天性畸形。CDH患儿主要死因包括肺发育不全、肺动脉高压和心功能不全等<sup>[13]</sup>。肺发育不良程度是影响CDH预后的主要因素之一<sup>[14]</sup>。尽管CDH患儿生后行膈肌修补手术能修复膈肌缺损,但不能从根本上改变患儿肺发育不良,因此重症CDH患儿出生后仍会出现持续性肺动脉高压和呼吸衰竭<sup>[15]</sup>。部分存活的重症CDH患儿可能长期存在持续性肺动脉高压、慢性肺部疾病、胃食管反流、生长发育迟缓、神经认知迟缓、胸部畸形等多种并发症,严重影响患儿预后和生活质量,通过胎儿期治疗促进胎儿肺发育是提高CDH患儿生存质量的重点。CDH胎儿期手术治疗主要包括剖宫膈肌缺损修补术、剖宫气管结扎以及胎儿镜气管封堵术(fetal endoscopic tracheal occlusion, FETO)。FETO的实验基础是物理阻塞气管,使气道分泌物在气管中累积,导致肺组织膨胀和增加肺泡表面积,从而促进肺形态和结构发育<sup>[16]</sup>。目前FETO是促进CDH胎儿肺发育、改善肺发育不良的主要策略<sup>[15]</sup>。CDH胎儿的FETO手术干预时间建议在妊娠27~30周,应在具有丰富胎儿镜操作经验且能准确评估CDH胎儿肺发育情况的中心开展,应由小儿外科专家、产科专家、胎儿医学专家、小儿呼吸科专家、麻醉师和专业护士组成的MDT专科团队进行操作,并密切监测母胎情况。多项研究表明,FETO能够改善重症CDH患儿临床结局<sup>[17-20]</sup>。研究显示FETO治疗能使左侧CDH患儿的存活率从24%增加到49%,右侧CDH患儿的存活率从0%增加到35%<sup>[21]</sup>。一项前瞻性、多中心、大样本的随机对照研究显示,在孕27~29周对重度肺发育不良的CDH胎儿实施FETO治疗,可有效提高患儿存活率<sup>[22]</sup>。但是,在孕30~32周对中度肺发育不全的CDH胎儿进行FETO治疗,并未提高患儿存活率<sup>[23]</sup>。因此,应严格把控CDH患儿接受FETO治疗的手术指征。FETO使得CDH胎儿肺发育不良得到了改善,但目前FETO主要用于治疗孤立性CDH病例,即无其他相关胎儿异常的病例。有学者主张将FETO

手术指征扩大至含有其他异常的CDH胎儿,这是因为约25%的CDH胎儿合并其他器官异常,其中最常见的是心脏缺陷或先天性肺疾病<sup>[24]</sup>。该学者应用FETO治疗2例非孤立的严重CDH病例,包括1例合并法洛四联症和1例合并先天性肺疾病的CDH患儿,均获得良好预后<sup>[24]</sup>。但目前该类试验较少,若通过试验证明FETO能有效改善非孤立CDH的结局,则有理由将FETO手术指征扩大至合并有其他异常的CDH患儿。因此目前仍主张FETO主要应用于孤立性CDH患儿的治疗,对于FETO能否有效改善非孤立性CDH患儿的结局仍需进一步研究。

此外,外科医生还应继续开发新的手术技术和相关设备优化FETO,以进一步改善其治疗结果。最近有学者开发了一种智能气管闭塞装置,该装置能够有效阻塞肺液流出以促进肺脏生长发育,同时该装置有一个磁阀,能够在任何磁共振扫描仪周围磁场的影响下打开,从而解除气管阻塞,避免通过第二次侵入性操作来解除气管堵塞,从而降低母亲和胎儿的风险<sup>[25]</sup>。此外,也有学者开发了一种可注射、可降解的水凝胶用于产前阻塞气管,避免二次手术的需要<sup>[26]</sup>。肺动脉高压是导致重症CDH患儿死亡的第二大原因<sup>[27]</sup>。尽管有研究发现FETO治疗能够改善CDH患儿肺动脉高压,但仍没有令人信服的证据表明FETO能够促进肺脏血管生长和重塑,从而改善肺动脉高压<sup>[28]</sup>。因此,需要后续更多研究来探索FETO在改善CDH患儿肺动脉高压中的作用及其相关作用机制。此外,FETO会刺激子宫,造成早产和胎膜早破,导致胎儿死亡甚至母体并发症。因此,在实施胎儿期外科手术治疗后应密切监测胎儿生长和孕母情况。

总之,过去几十年中,国外胎儿外科治疗技术已经应用于临床,并成功救治一些危及胎儿生命的先天性畸形。然而在国内,胎儿外科治疗技术的起步时间不长,相关技术和政策仍不成熟,需要逐步完善相关政策、临床操作规范以及伦理学要求。临床开展胎儿外科手术治疗时,应严格掌握手术适应证,谨慎筛选病例,并始终坚持以下原则:①确保母子安全,提高存活率;②减少疾病本身及外科处理后的并发症;③提高患儿生活质量。随着我国三胎政策的实施、产前检查技术的不断提高和医学伦理观念的转变与进步,重视出生结构缺陷的早期干预,发展母胎医学,必将给胎儿外科医学带来更大的发展空间。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 撰写为王俊,建议与修改为施诚仁

## 参 考 文 献

- [1] Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2012, 25 (Suppl): 25-29. DOI: 10.3109/14767058.2012.664943.
- [2] Chung SH, Kim CY, Lee BS. Congenital anomalies in very-low-birth-weight infants: a nationwide cohort study[J]. Neonatology, 2020, 117 (5): 584-591. DOI: 10.1159/000509117.
- [3] Pitt MJ, Morris JK. European trends in mortality in children with congenital anomalies: 2000-2015[J]. Birth Defects Res, 2021, 113 (12): 958-967. DOI: 10.1002/bdr2.1892.
- [4] Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014[J]. Birth Defects Res, 2019, 111 (18): 1420-1435. DOI: 10.1002/bdr2.1589.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告 2012 [EB/OL]. (2012). <http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20120912/1c6f6506c7f811bacf9301.pdf>. Ministry of Health of People's Republic China; China Birth Defect Prevention Report [EB/OL]. (2012). <http://www.gov.cn/gzdt/att/att/site1/20120912/1c6f6506c7f811bacf9301.pdf>.
- [6] Postoev VA, Nieboer E, Grijbovski AM, et al. Prevalence of birth defects in an Arctic Russian setting from 1973 to 2011: a register-based study [J]. Reprod Health, 2015, 12: 3. DOI: 10.1186/1742-4755-12-3.
- [7] Hod M, Lieberman N. Maternal-fetal medicine-how can we practically connect the "M" to the "F"? [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015, 29 (2): 270-283. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.06.008.
- [8] Lee King PA, Henderson ZT, Borders A. Advances in maternal fetal medicine: perinatal quality collaboratives working together to improve maternal outcomes [J]. Clin Perinatol, 2020, 47 (4): 779-797. DOI: 10.1016/j.clp.2020.08.009.
- [9] Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis [J]. J Pediatr Surg, 1982, 17 (6): 728-742. DOI: 10.1016/s0022-3468(82)80437-5.
- [10] Jancelewicz T, Harrison MR. A history of fetal surgery [J]. Clin Perinatol, 2009, 36 (2): 227-236. DOI: 10.1016/j.clp.2009.03.007.
- [11] Watanabe M, Flake AW. Fetal surgery: progress and perspectives [J]. Adv Pediatr, 2010, 57 (1): 353-372. DOI: 10.1016/j.yapd.2010.08.011.
- [12] Partridge EA, Flake AW. Maternal-fetal surgery for structural malformations [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26 (5): 669-682. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2012.03.003.
- [13] Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, et al. Congenital Diaphragmatic hernia-a review [J]. Matern Health Neonatol Perinatol, 2017, 3: 6. DOI: 10.1186/s40748-017-0045-1.



- [14] 王伟鹏,潘伟华,王俊.先天性膈疝患儿围产期预后风险评估的研究进展[J].临床小儿外科杂志,2019,18(11):977-983. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.11.016.  
Wang WP, Pan WH, Wang J. Assessing perinatal prognostic risks for children with congenital diaphragmatic hernia[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(11):977-983. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.11.016.
- [15] 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.  
Ma LS, Meng CY. Progress in diagnosis and treatment of neonatal congenital diaphragmatic hernia[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(9):801-807. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.09.001.
- [16] Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 24(2):121-126. DOI:10.1002/uog.1711.
- [17] Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012, 39(1):20-27. DOI:10.1002/uog.10142.
- [18] Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(3):304-310. DOI:10.1002/uog.6450.
- [19] Ruano R, Peiro JL, da Silva MM, et al. Early fetoscopic tracheal occlusion for extremely severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia: preliminary results[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 42(1):70-76. DOI:10.1002/uog.12414.
- [20] Ruano R, da Silva MM, Campos JA, et al. Fetal pulmonary response after fetoscopic tracheal occlusion for severe isolated congenital diaphragmatic hernia[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(1):93-101. DOI:10.1097/AOG.0b013e31823d3aea.
- [21] Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34(3):304-310. DOI:10.1002/uog.6450.
- [22] Deprest JA, Nicolaides KH, Benachi A, et al. Randomized trial of fetal surgery for severe left diaphragmatic hernia[J]. N Engl J Med, 2021, 385(2):107-118. DOI:10.1056/NEJMoa2027030.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Basurto D, Sananès N, Bleeser T, et al. Safety and efficacy of smart tracheal occlusion device in diaphragmatic hernia lamb model[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57(1):105-112. DOI:10.1002/uog.23135.
- [26] Campiglio CE, Villonio M, Dellacà RL, et al. An injectable, degradable hydrogel plug for tracheal occlusion in congenital diaphragmatic hernia (CDH)[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 99:430-439. DOI:10.1016/j.msec.2019.01.047.
- [27] Perrone EE, Deprest JA. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: a narrative review of the history, current practice, and future directions[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(5):1448-1460. DOI:10.21037/tp-20-130.
- [28] Style CC, Olutoye OO, Belfort MA, et al. Fetal endoscopic tracheal occlusion reduces pulmonary hypertension in severe congenital diaphragmatic hernia[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 54(6):752-758. DOI:10.1002/uog.20216.

(收稿日期:2022-08-12)

**本文引用格式:** 王俊,施诚仁. 重视出生结构缺陷的早期干预,发展母胎医学[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(9):801-804. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202208026-001.

**Citing this article as:** Wang J, Shi CR. Emphasis on early intervention of fetal structural defects and developing of maternal-fetal medicine[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(9):801-804. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202208026-001.

## 明确论文的写作目的

小儿外科临床工作者在开展研究的过程中可以有不同的研究目标(如病因研究、诊断研究、治疗研究、预后研究等),研究的目标不同决定了文章的纳入对象、设计方法、观察指标及数据分析的方法不同。在小儿外科的临床研究中,如果一篇文章要同时回答诊断和治疗两个方面的问题,就出现矛盾,因为诊断研究和治疗研究设置的对照组本质是不同的,如果仅纳入一组患儿,诊断性研究肯定是难以开展的;而如果进行治疗性研究,如果按照某种特征对患儿进行分组,其本质也只是一个回顾性总结,并不具备很好的创新性和科学严谨性。因此,一篇论文中如果要同时回答诊断问题和治疗问题,论证的效果肯定不尽理想,科研设计的过程也比较容易出现漏洞,最终的结果是论文的总体水平下降。因此,建议作者在撰写论文的过程中刻意加强文章的紧凑性,不仅仅是在围绕主题的方面,更重要的是本着“一篇文章说清楚一个问题”的原则,将文章的写作目的精细化。