

· 专家笔谈 ·

结构畸形胎儿的医学干预与思考



全文二维码

沈淳 郑珊

国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院外科,上海 201102

通信作者:沈淳,Email: chshen0521@126.com

【摘要】 胎儿外科是一门新兴学科。正确诊断胎儿期结构畸形,客观评估疾病严重程度、预后及转归,提供科学、合理的产前咨询,有助于孕妇及家庭做出相对合理的决定,也是胎儿期外科干预的重要环节。目前国内不同医疗机构对结构畸形胎儿的产前咨询和相关治疗存在认识上的差异,胎儿期干预的指针与实施尚不规范,由此引发一些争议与思考。本文就国内胎儿期干预相关内容,如胎儿期干预母体风险与胎儿收益之间的利弊评估、子宫外产时处理的主要适应证、胎儿期外科干预医师的资质、操作安全性及重要性等进行阐述。

【关键词】 畸形,严重畸胎样/外科学;产前诊断/仪器和设备;胎儿期疗法

基金项目: 出生缺陷临床中心(EK2022ZX03)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202205017-003

Understandings of medical interventions for fetal malformations

Shen Chun, Zheng Shan

Department of Surgery, Children's Hospital of Fudan University, National Children Medical Center, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Shen Chun, Email: chshen0521@126.com

【Abstract】 As an newly emerging field, fetal surgery includes correctly diagnosing the structural malformations; objectively evaluating the severity and prognosis of disease and providing scientific and reasonable prenatal counseling and assisting pregnant women and their families in make rational decisions. In different regions in China, the understandings of prenatal management of fetuses with structural malformations show great differences. And there are also a lack of guidelines and heated debates for fetal therapies. This review focused upon striking a balance of maternal risks and fetal benefits, major indications for ex utero intrapartum treatment, practicing qualification of fetal surgeons and operative safety and importance.

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

Fund program: Clinical Center of Birth Defects(EK2022ZX03)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202205017-003

胎儿结构畸形发生在胚胎发育过程中,胎儿结构畸形的胎儿期诊治是 20 世纪医学发展的重大贡献之一。在过去 40 年里,胎儿结构畸形的胎儿期干预最早只是一个想法或概念,到目前已发展成为一个较为成熟的多学科交叉医学专业,其成就举世瞩目^[1]。随着胎儿超声和磁共振影像技术的提高与日渐推广,加上遗传学检测及分子诊断技术的发展与数据积累,产前诊断胎儿发育异常并评估疾病严重程度的准确性不断提高。正确、科学、客观地对胎儿疾病进行产前诊断与评估,并在产前咨询中向孕妇及家庭提供正确、客观的胎儿疾病预后与转归

分析,既有利于孕妇及家庭对结构畸形胎儿做出相对合理的决定,又有利于制定合理的孕期随访方案和选择合适的分娩方式。

一、结构畸形胎儿的医学干预及进展

国际胎儿医学与外科学会(International Fetal Medicine and Surgery Society, IFMSS)起始于 1982 年,1983 年正式成立。IFMSS 作为主办方每年组织在北美和世界其他各地轮流举办年会。20 世纪 90 年代,北美及欧洲许多国家建立了胎儿诊疗中心,并开展胎儿期干预研究^[2]。多年来胎儿外科对胎儿期干预的经验表明,胎儿疾病的临床研究需要的

是前瞻性随机对照试验而不是回顾性临床试验^[3]。2005 年,美国和加拿大多家胎儿诊疗机构为促进胎儿疾病临床研究,成立了北美胎儿诊疗协作网络。欧洲也成立了相关的胎儿诊疗联盟以开展多中心临床研究。国内胎儿期医学干预与北美和欧洲比较,起步较晚,但发展快速。区域性协作网络已渐趋成熟,2019 年 5 月,基于国家科技部项目支持,同济大学附属第一妇婴保健院牵头成立了中国宫内治疗协助网,预示着中国胎儿期医学干预多中心临床研究的开启。

胎儿期干预需要一支协作良好的多学科专家团队,包括产科、外科、新生儿科、影像科、遗传科等,团队成员具有共同的目标,即在保障孕产妇安全的同时,提高结构畸形胎儿孕期及出生后的诊治成功率。协作组中产科(母胎)专家在产前诊断和孕期管理中起主导作用。产科医师和胎儿影像学医师在描述胎儿结构异常、指导产前诊断和随访孕期疾病变化等方面发挥重要作用。此外,在当前快速发展的产前遗传学领域,一名合格的临床遗传学医师也是胎儿产前诊断和治疗团队中不可或缺的伙伴。而儿外科医师和新生儿科医师对新生儿疾病的病理生理及出生后治疗措施非常了解,在制定胎儿疾病诊疗计划中起到重要作用。当胎儿需要手术干预时,麻醉医师的作用也至关重要,有时母亲和胎儿需要分别配备一名麻醉医师。在特定胎儿疾病中,可能还需要儿童心脏科、肾脏科、神经内、神经外科医师或内分泌科医师积极参与。

二、结构畸形胎儿的产前咨询与医学建议

目前国内有越来越多的产科、超声科、新生儿科、儿外科及遗传科医师涉及并承担结构畸形胎儿的产前咨询工作。2020 年 12 月,中华医学会小儿外科学分会新生儿外科学组发表国内第一篇有关胎儿期常见结构畸形产前咨询的儿外科专家共识;但由于知识传播速度、认知水平不同及技术发展不平衡等因素,国内不同地区的结构畸形胎儿在产前咨询和相关治疗上仍存在差异^[4]。

国内部分胎儿期疾病的咨询与医学干预存在不规范现象,主要表现为:①基层产科医师缺乏对胎儿结构畸形的深入了解,害怕缺陷胎儿分娩后发生医疗纠纷,因而一旦发现胎儿有畸形可能,即建议终止妊娠。临床需要提高有关结构畸形胎儿诊治与预后的知识,以减少可矫治结构畸形胎儿的不必要流产。②产科医师掌握胎儿外科主动权,没有结合结构畸形本身特点,仅为开展胎儿外科而进行

医学干预,导致过度或者不规范治疗。产前发现胎儿结构畸形非必要不推荐胎儿期手术治疗。任何胎儿期治疗都需要通过母亲这个“宿体”,而通过母亲“宿体”进行的麻醉和操作都有可能让母亲承担风险或造成母体伤害。因此在进行胎儿期干预之前,专家团队需要评估母体风险与胎儿收益之间的利弊平衡。然而,临床上会有一些母亲在得知胎儿存在结构畸形以后,哪怕胎儿的疾病不需要胎儿期干预,仍然要求“宁愿自己承担风险,也要给胎儿做宫内干预”,其理由是胎儿期治疗伤口愈合好、脏器功能恢复早。这个理由似乎成立,但我们应有医师的判断与底线。如唇腭裂患儿,绝大部分整形外科医师不建议新生儿期行手术治疗,更没有宫内治疗的指征;又如临床对于无尿外渗、尿路感染,无消化道压迫等症状的单侧肾积水,儿童泌尿外科医师也不推荐新生儿时期手术,宫内干预更需要慎重。宫内干预可能带来羊膜腔感染、流产/早产、分流管脱落等并发症,是胎儿期干预团队在进行干预前需要认真思考的问题。

三、子宫外产时处理(ex utero intrapartum treatment, EXIT)的适用性及风险

EXIT 是在维持子宫低张力及保留胎盘循环的情况下进行胎儿期干预的一种方法。EXIT 最早于 1997 年由 Mychaliska 等报道,主要是为了解除膈疝胎儿的气道梗阻。随着 EXIT 技术的成熟,母胎血流动力学稳定,EXIT 的运用逐渐得到推广,适应证逐渐增多。目前 EXIT 的主要适应证为:需子宫外产时处理-体外膜氧合(EXIT-to-ECMO, extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO)的膈疝、巨大颈部肿块、胎儿纵膈或肺部肿块、先天性高气道梗阻综合征(congenital high airway obstruction syndrome, CHAOS)以及出生后即需要 ECMO 治疗的先天性心脏病^[5]。EXIT 的最大受益者是存在气道梗阻的胎儿。即使是气管插管极为困难的胎儿,也可通过 EXIT 安全渡过分娩期,而胎儿分娩后的管理与其他新生儿无异^[6-7]。2007 年国内开展了首例 EXIT,对 1 例颈部肿块压迫气道的胎儿完成剖宫产分娩时、断脐前的气管插管操作,以解除其生后气道梗阻带来的相关风险^[8]。发展至今国内也有对 CHAOS 胎儿进行宫内干预、获得成功救治的报道。笔者虽对这例 CHAOS 病例采用宫内气管切开的干预指征存有异议,但认同 CHAOS 胎儿分娩时采用 EXIT 是保障新生儿救治成功的关键。

EXIT 不同于普通剖宫产。剖宫产主要由产科

和麻醉科医师完成,而 EXIT 分娩由多学科医师团队共同完成,根据实施需要,还包括胎儿影像学、新生儿外科、五官科医师等。普通剖宫产的目的是最大限度预防母亲产后出血,尽量减少母亲吸入麻醉或全身麻醉,避免麻醉对胎儿的抑制。相反,在 EXIT 过程中,为了达到子宫低张力状态以维持胎盘循环、保持子宫容量、防止胎盘剥离的目的,需要母亲深度麻醉,但要维持血压正常,且需要对胎儿进行麻醉以使其耐受外科干预。因此,EXIT 过程中母亲是“媒介”,母亲承担手术中低血压、术后大出血、感染、再生育问题。2010—2011 年期间,国内陆续有文献报道对脐膨出、腹裂、骶尾部畸胎瘤等结构缺陷胎儿采用 EXIT 分娩及手术治疗^[9-10]。这些新生儿并无呼吸道梗阻、也无需出生后即刻 ECMO 支持,实施 EXIT 手术指征是不恰当的。亦有文献通过回顾性小样本非队列数据分析,提出 EXIT 可有效提高轻重度膈疝患儿的生存率^[11]。扩大 EXIT 的适应证尚有争议。

四、胎儿期干预的分类及要求

胎儿期干预操作主要分为 3 级:1 级胎儿期干预操作为胎儿介入性治疗,如双胎输血综合征(twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS)交通血管支阻断、后尿道瓣膜膀胱-羊膜腔分流术等,以产科/母胎科医师操作为主;2 级和 3 级胎儿期干预操作主要指 EXIT 和胎儿开放性手术,需要儿外科医师参与。事实上,任何胎儿期干预操作都是由一个团队合作完成,产科、超声影像科医师、护士等缺一不可。随着胎儿镜技术的发展,一些原来定义为 3 级胎儿期干预操作的开放性胎儿手术可以在胎儿镜下完成,可在明显改善胎儿病情的同时降低母亲风险。胎儿骶尾部巨大、外生型为主的畸胎瘤血供丰富,可能造成胎儿肿瘤盗血、胎儿/胎盘水肿、母亲水肿、镜像综合征(mirror syndrome)等。如孕 26 周前出现这种情况,在排除染色体异常和合并其他畸形的情况下,以往需通过胎儿开放性手术切除肿瘤,以挽救胎儿生命。现在可通过胎儿镜下射频消融肿瘤时确认血管供支,阻断血供,达到减小肿瘤体积、减少肿瘤盗血引发胎儿水肿和延期分娩的目的,同样可挽救胎儿生命。与此同时,胎儿镜操作相比胎儿开放性手术,操作简单,母亲麻醉、感染、手术创伤等风险下降。在平衡利弊和条件允许的情况下,我们建议选择胎儿镜下阻断肿瘤血管治疗骶尾部畸胎瘤可能导致的胎儿心力衰竭、水肿。但同时也需要强调,骶尾部畸胎瘤宫内血管阻断可能

造成直肠肛门损伤。这样的胎儿镜下操作不应只由产科医师独自操作完成,而应建议儿外科、儿童肿瘤科医师或儿童介入科医师共同参与。儿外科医师更熟悉疾病的生理病理、解剖结构和治疗重点,在胎儿期干预操作中需要儿外科医师的理论知识与经验帮助产科/母胎科医师完成精准操作,尽量避免不必要的损伤。同样,产前诊断的后尿道瓣膜属于下尿路梗阻,可影响双侧肾功能,同时导致羊水过少、肺发育不良等风险,胎儿期可以通过膀胱-羊膜腔引流缓解症状,改善羊水量和肺发育不良,同时对肾功能也起到部分保护作用。但目前也有文献报道,膀胱-羊膜腔引流并不是根治术,仍有可能发生管道脱落、引流不通畅等并发症,影响治疗效果。有学者提出,胎儿期后尿道瓣膜可在胎儿镜下经尿道直接切除隔膜。这样精准的胎儿外科手术操作,需要经验丰富的产科和儿童泌尿外科医师共同参与。曾出现胎儿镜下后尿道瓣膜切除损伤胎儿直肠肛门,致整个会阴部结构受损、大小便功能异常的病例,而这样严重的并发症在生后治疗过程中极为罕见。因此,宫内干预一定要慎重,同时要求实施干预措施的医师具备全面的疾病知识和丰富的操作经验,如果一个医师的知识与经验不能满足需求,则必须多学科合作、依靠团队。儿外科医师不仅在产前咨询中发挥作用,在结构畸形胎儿镜下干预操作中的作用也不容忽视,并完全有可能在以后的胎儿介入性治疗中发挥更多作用。

五、产房外科的意义与争议

胎儿外科的开展需要一定的条件,在胎儿外科开展有难度和风险,而一些疾病又需要胎儿分娩后尽早治疗的情况下,2005 年国内有学者提出了产房外科(in-house surgery)概念^[12]。产房外科是指在产房分娩后(包括剖宫产)的结构畸形新生儿即刻在产房内接受手术治疗。产房外科是胎儿外科发展的衍生物,不属于胎儿外科范畴。其潜在优势在于:①属于“零转运”,可能降低外源性感染概率;②减少胃肠道充气,可能有利于腹壁缺损类疾病的内脏复位或其他消化道梗阻性疾病的手术;③尽早阻断病理改变,恢复正常结构,可能有利于病情缓解和术后功能或外观的恢复(如膈疝)。但据笔者了解,目前国内小儿外科医师对产房外科的实施仍持不同观点、开展产房外科的单位及病种覆盖较少的原因,一方面,国内较多大型儿科诊疗中心单独建院、不具备产科,开展产房外科受到一定的条件限制;另一方面,很多结构畸形不主张尽早手术,而

是建议延期或限期手术,出生后即刻手术麻醉是否安全、产房外科前的评估是否精准、有无遗漏产前没有发现的合并畸形等,都是需要考量的问题。对危重疾病胎儿,目前主张胎儿“宫内转运”或孕妇到能保障新生儿安全转运的诊疗中心分娩。对于出生后的诊治,更强调全面评估、规范治疗和长期随访。

胎儿期干预无论对产科/母胎科医师、儿外科医师,乃至整个胎儿诊疗中心而言,都属于技术高地。胎儿期干预的最主要目的是挽救胎儿生命(如疾病可能引起胎儿水肿,心力衰竭,不可逆性肾、肺、脑功能损害,分娩时气管梗阻等),阻断严重影响出生后生活质量的疾病进程(如开放性脊柱裂、左/右心发育不良、肺动脉闭锁、重症膈疝等)。胎儿期干预为很多之前无生存机会的胎儿带来了生的希望,维持了生命,但随之而来的感染、早产、长期生存质量随访、母亲安全与再生育等问题也不容忽视。做好胎儿期干预不仅是个人行为,更多是团队合作的成果,而规范胎儿期干预更是行业需求。对每一个从事胎儿诊疗的个体而言,掌握胎儿期干预技术代表的是水平和能力,而严格实施胎儿期干预指征,代表着水准和决策判断力,我们需要的是有所为、有所不为。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 撰写为沈淳,修改与建议为郑珊

参 考 文 献

- [1] Baumgarten HD, Flake AW. Fetal Surgery[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2019, 66(2): 295-308. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.001.
- [2] Farrell JA. Fetal treatment center: history, infrastructure, and nursing perspective[J]. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2007, 21(1): 11-19. DOI: 10.1097/00005237-200701000-00006.
- [3] Sampat K, Losty PD. Fetal surgery[J]. *Br J Surg*, 2021, 108(6): 632-637. DOI: 10.1093/bjs/znaa153.
- [4] 中华医学会小儿外科学分会新生儿外科学组. 常见胎儿结构畸形产前咨询儿外科专家共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(12): 1057-1068. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20200228-00126.
Group of Neonatal Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association: Pediatric Surgical Expert Consensus on Prenatal Consultations for Common Fetal Structural Abnormalities[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2020, 41(12): 1057-1068. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20200228-00126.
- [5] 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.
- [6] Shalev S, Ben-Sira L, Wasserzug O, et al. Utility of three-dimensional modeling of the fetal airway for ex utero intrapartum treatment[J]. *J Anesth*, 2021, 35(4): 595-598. DOI: 10.1007/s00540-021-02950-8.
- [7] Jeong SH, Lee MY, Kang OJ, et al. Perinatal outcome of fetuses with congenital high airway obstruction syndrome: a single-center experience[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2021, 64(1): 52-61. DOI: 10.5468/ogs.20266.
- [8] 徐焕, 严英榴, 赵宇青, 等. 胎儿颈部肿块的分娩期子宫外产时治疗(附1例报道)[J]. *复旦学报(医学版)*, 2008, 35(2): 293-295. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2008.02.032.
Xu H, Yan YL, Zhao YQ, et al. Ex-utero intrapartum treatment of fetal neck mass: one case report[J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2008, 35(2): 293-295. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2008.02.032.
- [9] 张志涛, 刘彩霞, 周阳子, 等. 产时手术在治疗出生缺陷儿及改善其预后中的价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(9): 652-657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2010.09.004.
Zhang ZT, Liu CX, Zhou YZ, et al. Intrapartum operation on fetuses with birth defects and its outcome[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, 45(9): 652-657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2010.09.004.
- [10] 李欢, 孙颖, 李秋玲, 等. 行产时手术的出生缺陷儿的预后随访分析[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(4): 327-330. DOI: CNKI:21-1227/R.20110426.1528.004.
Li H, Sun Y, Li QL, et al. Follow-up analysis of the prognosis of infants undergone intrapartum surgery for birth defect[J]. *Journal of China Medical University*, 2011, 40(4): 327-330. DOI: CNKI: 21-1227/R.20110426.1528.004.
- [11] 刘浩, 张志涛, 刘彩霞. 先天性膈疝的子宫外产时处理与预后探讨[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(5): 517-521. DOI: 10.19538/j.fk2017050119.
Liu H, Zhang ZT, Liu CX. EXIT and prognosis of congenital diaphragmatic hernia[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2017, 33(5): 517-521. DOI: 10.19538/j.fk2017050119.
- [12] 施诚仁, 蔡威, 王俊, 等. 小儿外科畸形早期外科干预新途径——产房外科的可行性[J]. *临床儿科杂志*, 2005, 23(2): 98-100. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2005.02.012.
Shi CR, Cai W, Wang J, et al. A novel approach to treat neonatal abnormalities in their earlier stage-Feasibility of delivery room surgery system[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2005, 23(2): 98-100. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2005.02.012.

(收稿日期: 2022-05-08)

本文引用格式: 沈淳, 郑珊. 结构畸形胎儿的医学干预与思考[J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21(9): 811-814. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205017-003.

Citing this article as: Shen C, Zheng S. Understandings of medical interventions for fetal malformations[J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21(9): 811-814. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202205017-003.