

- factor in mesangium development and vasculopathies lessons from platelet-derived growth factor and platelet-derived growth factor receptor mutations in mice [J]. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2004, 13(1): 45-52
- [4] Uutela M, Lauren J, Bergsten E, *et al*. Chromosomal location, exon structure and vascular expression patterns of the human PDGFC and PDGFD genes [J]. *Circulation*, 2001, 103: 2242-2247.
- [5] Garcia O R, Hoebcke J, Castel S, *et al*. Differential binding of platelet-derived growth factor isoforms to glycosaminoglycans [J]. *Histochem Cell Biol* 2003, 120(5): 371-382.
- [6] Kelly L, Hudkins Debra G, *et al*. Exogenous PDGF-D is a potent mesangial cell mitogen and causes a severe mesangial proliferative glomerulopathy [J]. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 286-298.
- [7] Xuri Li, Marc Tjwa, Lieve Moons, *et al*. Revascularization of ischemic tissues by PDGF-CC via effects on endothelial cells and their progenitors [J]. *J Clin Invest* 2005, 115: 118-127.
- [8] Funahashi M, Sjöblom T, Abramson A, *et al*. Platelet-derived growth factor production by B16 melanoma cells leads to increased pericyte abundance in tumors and an associated increase in tumor growth rate [J]. *Cancer Res* 2004, 64: 2725-2733.
- [9] Kinatrim, Oliver C, Abadía M A C, *et al*. Contractile activity of human decidua stromal cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(2): 844-849.
- [10] Matsumoto H, Nasu K, Nishida M, *et al*. Regulation of proliferation, motility, and contractility of human endothelial stromal cells by platelet-derived growth factor [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(6): 3560-3567.
- [11] Wang Y, Gu Y, Zhang Y, *et al*. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190(3): 817-824.
- [12] Morita H, Mizutori M, Takeuchi K, *et al*. Abundant expression of platelet-derived growth factor in spiral arteries in decidua associated with pregnancy-induced hypertension and its relevance to atherosclerosis [J]. *European Journal of Endocrinology* 2001, 144: 271-276.
- [13] Heing J, Wilhelm S, Müller H, *et al*. Determination of cytokine mRNA-expression in term human placenta of patients with gestational hypertension, intrauterine growth retardation and gestational diabetes mellitus using polymerase chain reaction [J]. *Zentralbl Gynakol* 2000, 122(8): 413-418.
- [14] Lewis C D, Olson N E, Raines E W, *et al*. Modulation of smooth muscle proliferation in rat carotid artery by platelet-derived mediators and fibroblast growth factor-2 [J]. *Platelets* 2001, 12(6): 352-358.

[责任编辑: 岳亚飞]

胎儿宫内治疗

米 阳¹, 黄 谱², 王香丽², 庞秋红²

(1. 陕西省妇幼保健院, 陕西 西安 710003; 2 西安交通大学医学院第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710061)

[摘要] 胎儿宫内治疗包括药物治疗和外科治疗。药物治疗包括经母体给药和经羊膜腔给药两种途径; 外科治疗包括宫内输血、宫内移植、胎儿体内积液引流、胎儿镜手术、开放性胎儿手术以及子宫外产时处理。该文就胎儿宫内治疗作以综述。

[关键词] 妊娠; 胎儿; 宫内治疗**[中图分类号]** R 714.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1673-5293(2006) 01-0029-03

Fetal in utero treatment

MI Yang¹, HUANG Pu², WANG Xiang-li², PANG Qiu-hong²

(1. Shaanxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, Shaanxi Xi'an 710003, China; 2 Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] Fetal in utero treatment includes medical treatment and surgical treatment. Fetal medical treatment includes two medication approaches: maternal body approach and amnion cavity approach. Surgical treatment includes in utero transfusion, in utero transplantation, drainage of fetal effusion, fetoscopic surgery, opened fetal surgery and the ex utero in trapartum treatment. This article summarized fetal in utero treatment.

[Key words] pregnancy; fetus; in utero treatment

近年来, 围产医学飞速发展, 羊膜腔穿刺术、超声诊断、胎儿镜检查及脐静脉穿刺术等胎儿宫内诊断手段为发现胎儿生长发育异常提供了可靠的保障, 产前诊断水平的不断提高, 带动了胎儿医学的发展, 胎儿宫内治疗越来越受到重视。积极有效的胎儿宫内治疗, 即通过直接或间接的手段治疗胎儿疾病或改善宫内环境, 有利于减少围产儿病率及死亡率, 改善围生儿预后, 提高出生人口素质。现就胎儿宫内治疗作以概述。

1 胎儿药物治疗

1.1 经母体给药

母体服用某些药物后, 药物可以通过胎盘屏障进入胎儿体内, 达到预防和治疗某些胎儿疾病的目的。

1.1.1 预防和治疗母儿血型不合

怀疑 ABO 或 Rh 母儿血型不合者, 如果母体血清抗体效价过高, 可于孕 24 周、28 周及 33 周左右各进行 1 次为 7~10 天的综合治疗, 包括吸氧、口服维生素 E 及中药茵陈蒿汤加减、静脉注射维生素 C、应用抗 D 两种球蛋白等。

1.1.2 预防和治疗宫内感染性疾病

弓形虫病孕妇尽早应用乙酰螺旋霉素 4~5g/天, 分 4 次口服, 10~14 天为 1 疗程, 间隔 1~2 周后再重复 1 个疗程, 能降低先天性弓形虫病的发生率。梅毒孕妇为预防胎儿先天性梅毒, 应于妊娠早期及晚期应用长效青霉素各 15 天。乙型肝炎病毒性肝炎携带者孕妇孕期注射乙肝免疫球蛋白阻断乙肝母胎垂直传播取得一定的疗效。

[收稿日期] 2005-01-11

[作者简介] 米 阳 (1973-), 男, 主治医师, 主要从事围产医学的研究。

1.1.3 治疗胎儿心律失常

胎儿心律失常发生率占妊娠数的 1% ~ 2%, 其中 10% 是导致胎儿水肿、早产、心力衰竭甚至造成死亡的潜在原因。研究表明母体应用能通过胎盘的药物如地高辛、异搏定、乙胺碘呋酮、心得慢 (sotalol) 等药物可以治疗胎儿心律失常^[1]。

1.1.4 防治胎儿内分泌疾病及代谢性疾病

先天性肾上腺皮质增生症的胎儿于性分化前给予孕妇地塞米松每日 15 μ g/kg 口服, 通常从孕 10 周开始至孕 13 周, 可抑制女性胎儿肾上腺产生雄激素, 有效地防止雄激素过量所致的女婴外生殖器男性化。甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia) 为维生素 B₁₂ 缺乏所致的一种遗传性代谢疾病, 新生儿出生后几乎都发生严重酸中毒及脱水, 孕期应用大量维生素 B₁₂ 可以预防婴儿发病。给孕妇服用抗甲状腺药物可以治疗胎儿甲状腺功能亢进。

1.1.5 预防胎儿神经管畸形

孕前及孕早期补充小剂量叶酸可以降低胎儿神经管畸形的发生率。

1.1.6 促胎肺成熟

母体应用糖皮质激素可以促进胎儿肺成熟。

经母体给药行胎儿宫内治疗时药物在母体内经过吸收和代谢并受到胎盘屏障的限制, 到达胎儿体内的药物浓度有限且有延迟性, 药效的发挥必然受到影响, 因此, 近年来经羊膜腔给药行胎儿宫内治疗倍受重视。

1.2 经羊膜腔给药

羊膜腔穿刺行胎儿宫内治疗优于母体给药。羊膜腔内注入药物后, 胎儿通过吞咽羊水, 从胃肠道吸收药物, 胎儿皮肤也可自羊水吸收药物。羊膜腔给药主要用于:

1.2.1 促胎肺成熟

医源性早产的病例经羊膜腔应用地塞米松 10mg 促胎肺成熟, 吸收迅速, 不抑制母体免疫功能, 对糖尿病孕妇更为有利, 同时还可检测 L/S 比值评估胎肺成熟度, 指导临床治疗。

1.2.2 纠正胎儿酸中毒

胎儿在宫内缺氧时常出现各种酸中毒, 由于碳酸氢钠通过胎盘屏障困难, 母体给药难以纠正胎儿酸中毒。研究表明胎儿窘迫时羊膜腔注入碳酸氢钠 40~ 100mmol/L, 可达到纠酸的目的。

1.2.3 治疗胎儿生长受限

治疗胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 常与胎盘功能障碍有关, 母体由胎盘向胎儿体内转运营养的能力下降, 经羊膜腔穿刺给予氨基酸等营养物质, 能够降低 FGR 危重儿的发生。动物实验研究显示羊膜腔内应用重组人胰岛素样生长因子-1 以及宫内基因治疗能促进 FGR 胎儿的生长发育^[2,3]。

1.2.4 预防宫内感染

胎膜早破时易并发宫内感染, 通常给予孕妇抗生素预防或治疗宫内感染。经羊膜腔给药可及时提高羊水中抗生素浓度, 降低胎膜早破的宫内感染率。

1.2.5 治疗胎儿甲状腺功能低下

于妊娠 29 周时经羊膜腔内注入左旋甲状腺素钠 250~ 500 μ g 隔 7~ 10 天 1 次, 可以纠正胎儿甲状腺功能低下。

1.2.6 羊膜腔灌注

羊膜腔内充满羊水, 羊水是胎儿生长的外环境, 对胎儿的生长发育非常重要。当胎膜早破、羊水过少时易导致脐带受压出现胎儿窘迫及羊水污染, 羊水 III 度污染时 1% ~ 3% 胎儿可发生胎粪吸入综合征, 胎儿宫内生存受到威胁。羊膜腔

灌注 (amnioinfusion, AI) 通过改变羊水量和性质可用于治疗严重的胎心率变异减速和羊水胎粪污染以及羊水过少等^[4,5]。AI 分为经宫颈管和经腹两种, 前者是将宫腔压力管通过宫颈口置入羊膜腔内注入生理盐水; 后者直接经腹羊膜腔穿刺灌注生理盐水。AI 补充了羊水量并置换污染的羊水, 改善了胎儿的生存环境, 降低了剖宫产率。然而, 也有报道指出 AI 对于重度羊水污染的意义不大^[6]。

2 胎儿外科治疗

产前诊断的迅速发展使得一些胎儿病变以及先天性畸形在宫内较早确诊, 从理论上讲这些疾病在胎儿生长发育期或影响胎儿生命, 或影响胎儿某些重要脏器的功能, 应该在宫内即采取积极的干预措施。宫内外科治疗成为此类疾病治疗的趋势。

2.1 宫内输血

宫内输血 (in utero transfusion) 可以纠正胎儿严重免疫性溶血性贫血, 消除胎儿水肿, 提高胎儿存活率。孕妇感染人类微小病毒 B₁₉ 时, 病毒可进入胎儿体内感染造血细胞导致胎儿贫血、水肿, 行脐带穿刺或腹腔注入血液, 可以缓解胎儿贫血和水肿^[7]。对于临床确诊有 ABO 或 Rh 血型不合性溶血, 为纠正严重的胎儿贫血, 可以行宫内输血。胎儿宫内输血的途径包括经胎儿腹腔输血和经胎儿脐静脉输血。

2.1.1 经胎儿腹腔输血

主要依靠膈、腹膜表面的淋巴管吸收, 再经胸导管进入血液循环, 胎儿的呼吸运动是吸收的基础。对于严重水肿和腹水的胎儿, 由于腹水的影响, 其应用和疗效均受到限制。纠正 Rh 血型不合的胎儿贫血时, 可用 Rh 阴性的 O 型血且与母亲血清不凝集的浓缩红细胞输入胎儿腹腔, 输入的红细胞能完整地进入胎儿循环, 通常每隔 4~ 6 周重复 1 次, 至胎肺成熟后终止妊娠。

2.1.2 经胎儿脐静脉输血

经胎儿脐静脉穿刺输血是目前治疗胎儿同种免疫溶血性贫血的主要方法, 此种方法在输血前能够检测胎儿血型及贫血程度并估计需血量, 将血液直接输入脐静脉, 避免了胎儿腹腔穿刺造成的损伤, 克服了胎儿腹腔内输血时血液吸收不良的缺点, 疗效优于胎儿腹腔输血。也有学者提出两种输血途径结合, 先脐带输血再行腹腔内输血, 可使胎儿红细胞压积维持更长时间的稳定, 并减少输血的次数。

2.2 宫内移植

宫内移植 (in utero transplantation) 造血干细胞是在妊娠的某一时期将造血干细胞 (hematopoietic stem cell HSC) 输入胎儿体内, 使植入的 HSC 在受者的造血器官定居并增殖具有完全血液学及免疫学功能的后代。胎儿在妊娠的早、中期免疫系统发育不全, 能耐受外源性抗原^[8], 在胎儿出现免疫应答之前进行宫内移植造血干细胞和骨髓, 可避免免疫反应, 又在胎儿发生严重组织器官损害以前进行治疗, 因此, 宫内移植造血干细胞和骨髓为胎儿遗传性疾病的治疗带来了新的希望。目前宫内移植主要应用于地中海贫血和严重的血型不合溶血, 还可用于裸淋巴细胞综合征和免疫缺陷病等。

宫内移植的途径有胎儿脐静脉或胎儿腹腔内注射。脐静脉注射需在妊娠 17 周进行, 此时胎儿部分免疫反应已建立, 适合遗传免疫缺陷性疾病的宫内移植。胎儿腹腔内注射可在妊娠 12 周前后进行, 胎儿免疫反应尚未建立, 对非免疫性遗传疾病更为合适。近年来的观点认为于妊娠 6~ 8 周时经胚外体腔途径进行宫内移植的成功率可能会更高, 并且将移植

的时间较原来提前 4~6周,因此可能成为宫内移植更有希望的途径。

2.3 胎儿体内积液引流

无脑发育异常或染色体异常的交通性脑积水胎儿,脑室处于进行性扩张状态,可考虑为胎儿作脑室羊膜腔分流术。在超声引导下,从胎儿头后部向脑室穿刺,置入用硅胶制作并带有活瓣的分流管,根据脑压调节侧脑室液向羊膜腔流出,还可避免羊水逆流入侧脑室,从而防止脑实质受压萎缩。胎儿泌尿道梗阻可引起肾积水,使肾实质受压萎缩,胎儿排尿障碍可使羊水过少而影响胎肺发育。在尿路滞留液体部位与羊膜腔之间置一管式分流器,使其与羊膜腔交通起到分流作用。

与开放性胎儿手术以及胎儿镜下手术相比,超声引导下单纯囊肿穿刺术和胸、腹腔以及脑室积液穿刺引流术的手术操作更安全方便^[9]。

2.4 胎儿镜手术

双胎输血综合征时,应用胎儿镜(fetoscopic)对胎儿胎盘间血管吻合支进行激光照射,阻断胎盘间的血管血流。对于羊膜束带综合征的胎儿,利用胎儿镜切断、烧灼松解这些羊膜束带,肢体可恢复正常发育,否则可发生明显的肢体畸形。在羊和猴身上进行了胎儿镜下膀胱及胸腔积液减压术、唇裂修补术。利用胎儿镜进行胎羊先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)气管阻塞,阻止肺液外流,以促进发育不良的胎肺生长,这种方法有可能使CDH修补手术简单化。最近的一项研究对分别合并严重的胎-胎输血综合征、双胞胎逆转动脉灌注征或异常协调征的三胎妊娠行胎儿镜手术,其中6例行脐带封闭术,6例行激光下吻合血管凝固术,83%的胎儿存活,13%仍遗留远期问题。研究结果表明胎儿镜手术可能作为三胎妊娠胎儿疾病的治疗选择,其预后与双胎妊娠相似^[10]。

胎儿镜外科仅需在子宫做小的穿刺,与开放性胎儿手术大的子宫切口相比,胎儿镜可以减少流产、早产、出血、羊水漏出、子宫破裂的危险,而且防止了胎儿手术后剖宫产的必要性^[11]。

2.5 开放性胎儿手术

需要孕期进行开放性胎儿手术的主要疾病如下:先天性膈疝、先天性囊性腺瘤样病变伴发胎儿水肿^[12]、胸膜渗出(乳糜胸)、肺隔离症、骶尾部畸胎瘤等。开放性胎儿手术时孕妇取仰卧位,垫高右侧背部以纠正右旋子宫位并减轻对下腔静脉的压迫,施行全身麻醉,于腹壁作一个切口暴露子宫,根据术前超声对胎盘和胎儿的定位,选取尽可能远离胎盘和便于术中胎儿适当部位显露的子宫切口。切开子宫后,将羊水收集并保温,移动胎儿至适当位置使其能够施行手术,整个胎儿手术中用温盐水不断灌注以保持胎儿体温及皮肤粘膜湿润,术毕胎儿放回子宫时应特别注意将脐带安放好,将收集之羊水及适量抗生素注入羊膜腔,仔细缝合羊膜和子宫全层以防止羊水漏出。术中术后使用宫缩抑制药物以防早产发生。

胎儿手术目前还处于研究探索阶段,动物试验结果及临床观察所显示技术方面可行性和有效性为胎儿宫内手术的进一步开展奠定了基础,但是胎儿外科手术母儿并发症较高,主要有早产、羊水渗漏、子宫破裂、胎盘早剥和宫内感染等,施行过开放性手术的胎儿在足月前必须行剖宫产分娩,再次妊娠也需剖宫产,因此应仔细权衡胎儿手术风险及其对母儿的利与弊,决定手术之前,必须进行详细产前检查,选择适当的孕

妇。目前在国外,胎儿外科手术仅用于那些致命的或严重的畸形在产后进行治疗已为时过晚或者很不充分的病例^[13]。

2.6 子宫外产时处理

胎儿因先天性或后天性因素,出生后发生气道通气障碍,例如,先天性膈疝胎儿期进行气道阻塞治疗的患儿、胎儿颈部肿瘤(淋巴管瘤或畸胎瘤)引起气管压迫阻塞、先天性高位气道梗阻或狭窄等,需要在胎儿出生即刻,在维持胎儿胎盘循环状态下进行处理,以保证胎儿离开母体时的气道通气^[14],由此产生了子宫外产时处理(the ex utero intrapartum treatment, EX IT),这种技术是介于胎儿手术与母体剖宫产之间的技术,也可归入广义的胎儿手术^[15]。

胎儿宫内治疗的实施是一个非常复杂的过程,必须慎重权衡利弊,尤其是外科治疗至今仍处于临床试验阶段,目前所采用的手术方案以及手术治疗的标准均来自大量的动物试验,尚需积累更多的经验。胎儿宫内治疗的有效实施将为围产医学的发展带来广阔的前景。

[参考文献]

- [1] Tomek V, Marek J, Spabva L. Intraumbilical therapy of fetal supraventricular tachycardia [J]. Ceska Gynekol 2002, 67 (6): 380-383
- [2] Skarsgard ED, Amii L A, Dimmitt R A, et al. Fetal therapy with rhGF-1 in a rabbit model of intrauterine growth retardation [J]. J Surg Res 2001, 99: 142-146
- [3] Katz A B, Keswani S G, Zolnick P W, et al. Placental endovascular-mediated gene transfer: gene therapy model for intrauterine growth restriction [J]. Obstet Gynecol 2003, 101 (4): 69-70
- [4] Tranquilli A L, Giannubilo S R, Bezeccheri V, et al. Transabdominal amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes: a randomised controlled trial [J]. BJOG, 2005, 112 (6): 759-763
- [5] Buek J D, McVeary I, Lim E, et al. Successful external cephalic version after amnioinfusion in a patient with preterm premature rupture of membranes [J]. Am J Obstet Gynecol 2005, 192 (6): 2063-2064
- [6] Fraser W D, Hofmeyr J, Lede R, et al. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome [J]. N Engl J Med, 2005, 353 (9): 946-948
- [7] Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, et al. Fetal intravascular transfusion for hydropic disease due to rhesus isoimmunization [J]. Fetal Diagn Ther, 2005, 20 (5): 431-436
- [8] Shields L E, Gaur L K, Gough M, et al. In utero hematopoietic stem cell transplantation in nonhuman primates: the role of T cells [J]. Stem Cells 2003, 21: 304-314
- [9] Smith R P, Illanes S, Denbow M L, et al. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting [J]. Ultrasound Obstet Gynecol 2005, 26 (1): 63-66
- [10] Van Schoorbroeck D, Lewi L, Ryan G, et al. Fetoscopic surgery in triplet pregnancies: a multicenter case series [J]. Am J Obstet Gynecol 2004, 191 (5): 1529-1532
- [11] Sutton L N, Adzick N S, Johnson M P. Fetal surgery for myelomeningocele [J]. Childs Nerv Syst 2003, 19 (7): 587-591
- [12] Wilson R D, Hedrick H L, Leachy K W, et al. Cystic adenomatoid malformation of the lung: Review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment [J]. Am J Med Genet A, 2006, 140 (2): 151-155
- [13] Hedrick H L, Flake A W, Crombleholme T M, et al. History of fetal diagnosis and therapy: children's hospital of Philadelphia experience [J]. Fetal Diagn Ther 2003, 18: 65-82
- [14] Hedrick H L, Flake A W, Crombleholme T M, et al. The ex utero intrapartum therapy procedure for high-risk fetal lung lesions [J]. J Pediatr Surg 2005, 40 (6): 1038-1043
- [15] Hirose S, Farmer D L, Lee H, et al. The Ex utero intrapartum treatment procedure: look back at the EX IT [J]. J Pediatr Surg 2004, 39: 375-380

[责任编辑:韩 葵]