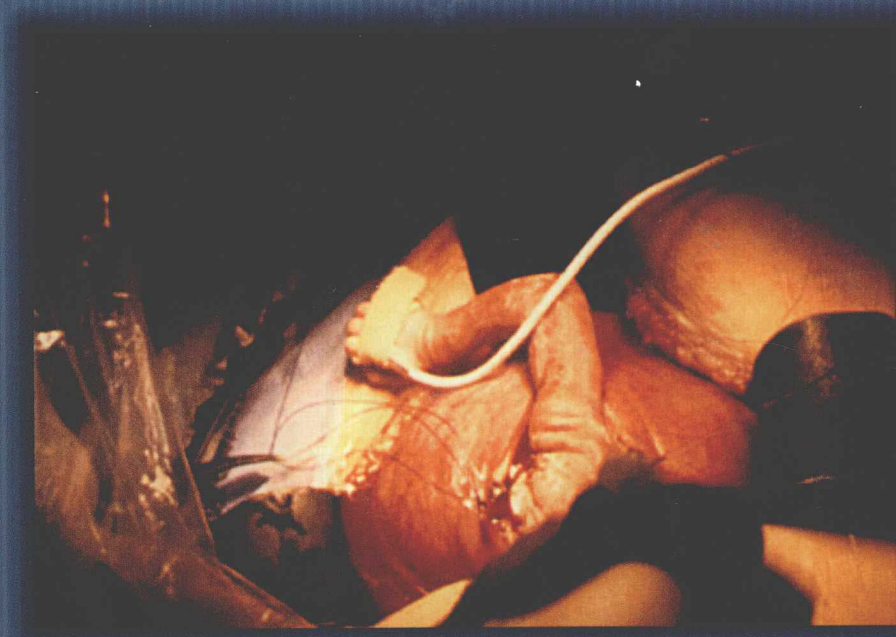


胎儿介入治疗 与手术麻醉

Anesthesia for Fetal
Intervention and Surgery



主 编

Laura B. Myers. MD Linda A. Bulich. MD

主 译

连庆泉

 人民卫生出版社

胎儿介入治疗 与手术麻醉

Anesthesia for Fetal Intervention and Surgery

主 编

Laura B. Myers, MD Linda A. Bulich, MD

主 译

连庆泉

副 主 译

上官王宁 宋兴荣 陈卫民

主 审

吴军正 周 捷

编译秘书

时亚平 卢园园

人 民 卫 生 出 版 社

Anesthesia for Fetal Intervention and Surgery, Myers and Bulich, et al

The original English language work has been published by BC Decker, Inc. Hamilton, Ontario, Canada

© 2004 BC Decker Inc.

Now published and distributed by

People's Medical Publishing House-USA, Ltd.

2 Enterprise Drive, Suite 509, Shelton, CT 06484, USA

Tel: (203) 402-0646

E-mail: info@pmph-usa.com

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or media or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from PMPH-USA.

版权所有, 包括全部或部分资料的翻译、复印、图片再使用、引用、广播、微缩或其他途径复制、数据库储存等。违者必究。

出版者不能保证本书中关于剂量和应用的所有信息完全准确。在每一个个例中读者必须参考相关信息。

图书在版编目(CIP)数据

胎儿介入治疗与手术麻醉/(美)梅尔斯(Myers)主编;

连庆泉主译. —北京:人民卫生出版社, 2012. 7

ISBN 978-7-117-15767-4

I. ①胎… II. ①梅…②连… III. ①胎儿-介入性治

疗②胎儿-外科手术-麻醉学 IV. ①R714. 505②R614

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 076353 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医

师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

胎儿介入治疗与手术麻醉

主 译: 连庆泉

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 12

字 数: 371 千字

版 次: 2012 年 7 月第 1 版 2012 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15767-4/R · 15768

定 价: 78.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

译者

(按姓氏笔画排序)

上官王宁 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
王晓俏 广州市妇女儿童医疗中心
卢园园 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
申彦杰 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
叶琦刚 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
朱雪琼 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
连庆泉 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
何芳芳 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
余高锋 广州市妇女儿童医疗中心
宋兴荣 广州市妇女儿童医疗中心
迟庆胜 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
陈卫民 中国医科大学附属盛京医院
屈王蕾 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
赵英花 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院
赵晓春 中国医科大学附属盛京医院
洪 涛 中国医科大学附属盛京医院
蒋懿斐 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院

主审

(按姓氏笔画排序)

吴军正(Junzheng Wu, MD, Ph. D) 美国辛辛那提医学院儿童医学中心
周 捷(Jie Zhou, MD, MS, MBA) 美国哈佛医学院布莱根妇女医院

主 编

Laura B. Myers, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology,
Perioperative and Pain Medicine
Harvard Medical School
Assistant in Anesthesia
Department of Anesthesia
Advanced Fetal Care Center
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Linda A. Bulich, MD

Assistant Professor
Department of Anesthesiology,
Perioperative and Pain Medicine
Harvard Medical School
Senior Associate in Anesthesia
Department of Anesthesia
Advanced Fetal Care Center
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

参 编 人 员

Linda A. Bulich, MD

Department of Anesthesiology,
Perioperative and Pain Medicine
Harvard Medical School;
Department of Anesthesia
Advanced Fetal Care Center
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Nicholas M. Fisk, FRCOG, PhD

Department of Reproductive and
Developmental Biology
Imperial College;
Department of Obstetrics and
Gynecology
Queen Charlotte's and Chelsea
Hospital
London, England

David L. Hepner, MD

Department of Anesthesiology,
Perioperative and Pain Medicine
Harvard Medical School;
Weiner Center for Preoperative
Evaluation
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Philip Hess, MD

Department of Anesthesia and
Critical Care
Beth Israel Deaconess Medical
Center;
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Sreelata Maddipati, MD

Department of Anesthesia
The Permanente Medical Group, Inc
Fremont, California

Annabelle L. Mang, MD

Department of Anesthesia
University of Saskatchewan;
Regina General Hospital
Regina, Saskatchewan

Audrey C. Marshall, MD

Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Department of Cardiology
Advanced Fetal Care Center
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Nicola M. Miller, MBChB

Department of Reproductive and
Developmental Biology
Imperial College;
Department of Obstetrics and
Gynecology
Borders General Hospital
Melrose, Scotland

Laura B. Myers, MD

Department of Anesthesiology,
Perioperative and Pain Medicine

Harvard Medical School;
Department of Anesthesia
Advanced Fetal Care Center
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Stephen Pratt, MD

Department of Anesthesia and
Critical Care
Beth Israel Deaconess Medical
Center;
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Richard P. Smith, MRCOG, PhD

Department of Reproductive and
Developmental Biology
Imperial College;
Department of Obstetrics and
Gynecology
St. Michael's Hospital
Bristol, England

Wayne Tworetzky, MD

Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Department of Cardiology
Advanced Fetal Care Center
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

译者序

胎儿医学是一项新兴的医学项目,目前欧美国家已经从围生医学阶段进入到胎儿医学时代。在中国,胎儿医学是一个新兴交叉学科,起步很晚,直到20世纪90年代初,国内医师才接触到“把胎儿视为患者”的观念。“以前胎儿有问题,按常理都会建议放弃,不敢作尝试,但是患者都有治疗权。”宫内治疗因其母儿创伤小,并发症少,风险低,已成为胎儿医学的一个重要组成部分。它提高了胎儿外科的技术发展水平,对于降低新生儿死亡率、围生期胎儿死亡率、发病率,改善新生儿远期预后,提高其生活质量,产生巨大的影响。避免了一部分患病胎儿的出生,从而保证更多正常后代出生。

几年前,当我到国外医院参观学习时,听说胎儿做手术,心中是既茫然又好奇。胎儿手术麻醉?对其的了解只能说是一片空白。我的困惑,相信也是国内一些同行的困惑。由于国内相关书籍寥寥,很高兴从本书的出版商获得中文翻译的版权,能够有机会把目前国际上最新、最先进的理念带入国内,为国内的麻醉医师特别是小儿麻醉医师提供了一个学术交流的平台,也希望借此能够为推动国内胎儿手术麻醉的发展起到绵薄之力。

翻译过程是艰苦的,尤其是没有具体的临床实践经验,其中的许多专业英语对我们也是一个不小的考验和挑战。本书承蒙哈佛大学医学院布莱根和妇女医院周捷教授和辛辛那提儿童医院吴军正教授审校,由衷感佩。同时也感谢参与本书编译并付出辛勤劳动和汗水的所有译者,感谢所有关心并支持本书出版的全国同道同行,感谢温州医学院附属第二医院/育英儿童医院麻醉科全体工作人员,感谢编译秘书时亚平老师和卢园园医师的无私奉献和辛勤付出。书中疏漏之处难免,恳请读者批评指正。

天道酬勤,深望此书出版后能对那些想了解、学习和研究胎儿手术麻醉的人们有所助益。

译者

2012年5月

原 著 序

数年前,胎儿介入手术实施的例数还很少,所有胎儿原发病理生理疾病都是采用经皮技术直接治疗。虽然宫内外科手术矫形修补的概念有一定的理论依据和支持,但实践中需要面对很多障碍,最大的挑战为术后早产。随后多年动物研究及外科手术、麻醉和保胎技术的进展,胎儿介入手术已经能够成功治疗各种胎儿病变(除外致死性病变)。此外,产前影像技术的发展使得许多解剖结构异常的胎儿能够在孕早期得到诊断,也为在永久性损害发生之前进行有创胎儿介入治疗提供了机会和条件。虽然胎儿介入手术仍然被认为是带有实验性的操作治疗,但目前的进展使得很多人相信它将会成为未来治疗某些胎儿疾病的常规方法。美国国家儿童健康和发育研究院(national institute of child health and development)指出,到2020年,许多先天性畸形胎儿发生继发病变之前给予宫内诊断和治疗将成为常规。在当代新生儿治疗中,胎儿手术是大多畸形胎儿的标准治疗方法。

目前,胎儿治疗包括各种外科手术方式,如直视介入、胎儿镜手术和超声引导经皮介入。直视胎儿手术在麻醉医师的辅助下已经开展,但值得一提的是,许多已经报道的微创胎儿介入手术都是在母体或胎儿没有麻醉或镇痛的情况下进行的。此外,早期的胎儿手术报道,虽然手术很成功,但由于早产导致的最终结果不尽如人意。在本书中提到,母体疼痛和胎儿应激都是宫内应激源,是早产的原因或诱因。因此,通过麻醉医师的工作可以减少应激,是改善母婴预后的关键环节。

新的手术方式需要新的麻醉技术。随着胎儿介入手术的开展,麻醉医师在胎儿手术中处于特殊并且重要的位置。麻醉医师需要同时给两位甚至是三位患者(母体和胎儿)提供麻醉,而患者(母体与胎儿)间存在个体差异,在大多数时候需要个体化的麻醉才能满足需求,因此,常常会有麻醉方式上的矛盾。此外,如果面对一个胎儿介入手术,麻醉医师对胎儿疾病不熟悉(如双胎输血综合征,双胎反向动脉灌注综合征),或在手术前麻醉医师没有获得必要的信息,或无法获得全面的文献资料,就无法保证母婴安全及手术成功。即使麻醉医师得到足够的相关文献资料,在阅读不同专业的文献时也难免会有理解上的问题。因此,本书特别为麻醉医师的临床需要而著,旨在为临床麻醉医师提供胎儿介入手术中诸多必要的信息,帮助麻醉医师安全、个体化地完成各种胎儿介入手术麻醉。

无论从事何种亚专业麻醉,优秀麻醉医师的标准都是:对患者疾病的病理过程有深入的理解,熟悉外科介入和手术,并能够预测任何可能发生的并发症,作好准备随时对并发症进行干预和抢救。一位出色的麻醉医师,需要研究并补充相对不足的麻醉相关学科知识,虽然一些必需并且有用的学科知识和经验可能不会在短时间内被其他学科医师接受,但通过对麻醉相关学科的研究,可填补麻醉相关知识的空白,这必将提高胎儿介入手术的整体成功率。

基于此,本书的目的十分简单,即我们不断证实已经了解事物的确定性,我们也在将所确信的东西变成现实,但我们也明白最重要的是自己仍然需要不断学习。在开展每一例胎儿介入手术的过程中,都会获得一些新的经验和结果,但同时也会出现更多的需要被解答的新问题。这也是本书需要面临的和向广大读者提出的挑战。我们希望本书能够给读者提供一些相关胎儿介入和手术的病史、手术及转归的信息,通过我们在实践中的成功和失败案例,激励更多的麻醉医师探索诸多未知、未解答的难题。我们诚邀所有的读者参与到对未知的探索中来。当本书中所涉及的未知问题得到圆满的解答,就是本书需要进行更新之时。

Laura B. Myers, MD

Linda A. Bulich, MD

2004

(上官王宁 译)

目 录

第一章 胎儿患者	1
第一节 妊娠中晚期的胚胎发育	1
第二节 胎儿的氧合	5
第三节 妊娠中晚期的生理局限性	6
第四节 孕晚期胎儿的疼痛与应激反应	7
第五节 程序效应	10
第六节 总结	10
参考文献	11
第二章 孕妇患者	15
第一节 孕中晚期生理改变以及麻醉注意事项	15
第二节 孕中期和孕晚期的药理变化	21
第三节 子宫切开术的影响	22
第四节 结论	23
参考文献	23
第三章 子宫松弛	27
第一节 子宫收缩的机制	27
第二节 子宫松弛的机制	28
第三节 子宫松弛在胎儿手术中的重要性	30
第四节 子宫松弛的特殊方法	32
第五节 子宫松弛的并发症	33
第六节 结论	35
参考文献	35
第四章 胎儿手术后早产	39
第一节 子宫收缩和分娩的控制	39
第二节 早产	40
第三节 早产的治疗	42
参考文献	46
第五章 胎儿监护	49
第一节 胎儿电子监护	49
第二节 胎儿头皮血取样	51
第三节 胎儿心电图	52
第四节 胎儿脉搏血氧测定	53
第五节 胎儿超声心动图	56

第六节 胎儿脑血流超声多普勒扫描	56
第七节 总结	56
参考文献	57
第六章 脊髓脊膜突出宫内修补术的麻醉	61
第一节 脊髓脊膜突出	61
第二节 关于脊髓脊膜突出早期宫内修补术的动物研究	63
第三节 早期人类宫内修复 MMC 及结果	64
第四节 手术前的胎儿成像	66
第五节 胎儿术前评估	66
第六节 母亲术前的评估	66
第七节 MMC 修补的手术操作	67
第八节 母体手术后的处理	69
第九节 胎儿手术后管理	70
第十节 宫内 MMC 修补的前景	70
参考文献	71
第七章 先天性肺囊肿腺瘤样畸形切除术、肺隔离症、支气管源性囊肿宫内手术处理的麻醉	75
第一节 适合胎儿干预治疗的疾病	75
第二节 以往的干预措施及其转归	79
第三节 术前评估	81
第四节 胎儿直视开胸手术的术中管理	83
第五节 术后管理	86
第六节 总结	86
参考文献	87
第八章 骶尾部实体畸胎瘤宫内切除术麻醉	91
第一节 骶尾部畸胎瘤	91
第二节 骶尾部畸胎瘤相关的胎儿心脏畸形	92
第三节 胎儿水肿	92
第四节 以往对骶尾部畸胎瘤的处理	93
第五节 镜像综合征	95
第六节 术前影像诊断	96
第七节 母体术前准备	96
第八节 术前胎儿准备	97
第九节 骶尾部畸胎瘤胎儿经皮治疗的麻醉管理	97
第十节 宫内骶尾部畸胎瘤切除的围术期管理	98
第十一节 术后管理	100
第十二节 总结	101
参考文献	101
第九章 胎儿心脏手术介入麻醉	105
第一节 先天性心脏病在胎儿时期的早期发现和后续治疗	105

第二节 产前筛查	105
第三节 胎儿心脏手术的依据	106
第四节 经子宫胎儿心脏手术	107
第五节 胎儿心脏手术的技术方面	108
第六节 胎儿心脏手术的麻醉	109
第七节 总结	112
参考文献	112
第十章 胎镜检查麻醉	115
第一节 适合胎镜手术的胎儿疾病	115
第二节 经皮胎儿操作	119
第三节 麻醉考虑	119
第四节 胎儿麻醉和镇痛理论	121
第五节 胎儿麻醉和镇痛方法	122
第六节 母体麻醉管理	123
第七节 区域椎管阻滞	124
第八节 胎儿氧合	124
第九节 术中胎儿监护	125
第十节 术中胎儿复苏	125
第十一节 总结	126
参考文献	126
第十一章 产时出路手术麻醉	131
第一节 EXIT 操作:历史回顾	131
第二节 适用于 EXIT 操作的胎儿疾病	133
第三节 先天性囊状水瘤	134
第四节 EXIT 到 ECMO	135
第五节 历史上 EXIT 操作的麻醉方法	135
第六节 EXIT 操作与剖宫产的比较:麻醉学处理	136
第七节 术前考虑因素	137
第八节 术中考虑因素	138
第九节 术后管理	141
第十节 结论	141
参考文献	141
第十二章 产时宫外治疗时即时放置体外膜肺氧合:从出路手术到体外膜肺	143
第一节 EXIT 治疗方法	143
第二节 EXIT 与剖宫产:麻醉视角	144
第三节 体外膜肺氧合(ECMO)	144
第四节 考虑由 EXIT 到 ECMO 治疗的胎儿疾病	148
第五节 EXIT 到 ECMO:历史案例和初期转归	152
第六节 EXIT 到 ECMO:术前注意事项	152
第七节 术中注意事项	153

第八节 术后注意事项	157
第九节 结论	157
参考文献	157
英中文对照	161
索引	170

原著 NICOLA M.MILLER NICHOLAS M.FISK

译者 卢园园 叶琦刚 连庆泉

审校 周 捷

胎儿手术常常不同于其他一般的外科手术,因为它涉及孕妇和胎儿两个患者的处理问题。孕妇能够和医师沟通,能够直接被监测,用药也相对容易。而对于胎儿的处理,我们只能间接地推断疼痛的程度,投用药物也更为复杂,在发育早期的药物投用和操作处理也可能给胎儿带来远期的损害。遗憾的是,目前对于这些方面的研究仍相当局限。

第一节 妊娠中晚期的胚胎发育

神经系统的发育

自孕中期开始,胎儿的脊髓已经基本成形,但大脑和脊髓真正的发育仍在于妊娠后期,在此期神经外胚层逐步分化形成神经管。孕4周后胎儿神经嵴细胞逐步向周围移行形成周围神经,7天后突触形成¹。妊娠第8周后,脊髓间形成突触联系。一般而言,运动神经的突触先于感觉突触形成。因此,脊髓反射的形成始于妊娠第8周。

孕第8~18周是神经系统发育的高峰时期,每分钟就有200 000个神经细胞新生形成。脑室区的神经上皮细胞沿着神经胶质细胞生长,这些神经胶质细胞因而呈辐射状排列,新的神经细胞以波浪状向外移行形成新皮质,神经细胞由深层到浅层,逐渐移行植入。神经细胞增殖后,突触先在外周的结构中形成,然后中心部分逐渐跟进。而自孕第20周以后,这些形成过程需部分依赖于感觉冲动的刺激。实际上,最初许多神经细胞的增殖并非功能性的需求,它们中大多数(约30%~70%)重复的神经细胞都将在出生前进入细胞凋亡过程²。

髓鞘形成是非常重要的标志,它的出现意味着局部神经已成熟并形成功能。就传导速度而言,有髓神经的传导速度明显快于无髓神经。髓鞘由神

经少突细胞产生。它由神经胞体向轴突逐步延伸。孕第11~14周时,胎儿的脊髓开始形成髓鞘,孕4个月时,运动神经根形成髓鞘,1个月后感觉神经根也形成髓鞘。大脑半球区域的髓鞘早在胎儿时期即已开始形成,并持续形成至出生后若干年。而脑干和丘脑区域的髓鞘形成于孕第30周。

胚胎发育第8周时大脑皮质开始形成,中枢神经系统不断皱褶形成大脑半球。最初,大脑皮质表面是光滑的,妊娠第4个月时才逐渐出现大脑沟回,从而使大脑表面积成倍增加。皮质的分化在妊娠第17周,直至童年时期。出生时脑重量约400g,而在成年脑的重量增至1600g。

正如上述,感受疼痛的反应系统的发育与中枢神经系统发育保持一致。妊娠第7周时,出现口周围感受器,而后第11周,出现脸面部、手掌及足底部感受器,直至妊娠第20周后,感受器才遍及全身皮肤和黏膜表面³。因此,如果感受器是疼痛感受的重要部分,那么胎儿对痛觉的感受在妊娠中期即已存在。但似乎并不如此,当感受器感受刺激后,脊髓神经参与反射,而非高级中枢神经,这种生理反射是痛觉感受所必需的条件。随着反射的逐渐复杂化,脑干反射形成,可参与血压及心率的调整。但是这些反射没有大脑皮质的参与,因而也不会产生知觉。我们普遍认为大脑皮质必须存有电生理活动时,特别是大脑皮质的IV层和VI层,才可能出现意识⁴。这意味着意识的形成并非是瞬时的结果,而是一个持续的逐步形成的过程⁵。

丘脑负责中转整合脊髓的信号到大脑皮质(图1-1),因此,假若大脑皮质是痛觉感受所必需的,那么丘脑-大脑皮质之间联系的形成是极其重要的,它使胎儿能够意识到疼痛的存在。丘脑形成于孕22~23天,它与大脑的联系也产生于这时期,起初仅为大脑壁的移行区,收集大脑皮质信息。大脑半

球的神经细胞不断成熟,最终变成一个具有特殊功能的区域。丘脑皮质连接最终形成于妊娠第 26 周左右⁶。实际上,有研究认为丘脑皮质间的胆碱能神经元突触联系早在妊娠 20 周就已形成⁷。这也被认为胎儿感知伤害性疼痛的最早期阶段。然而,脑电诱发电位研究已证明妊娠 29 周后才出现大脑皮质感觉冲动⁸。

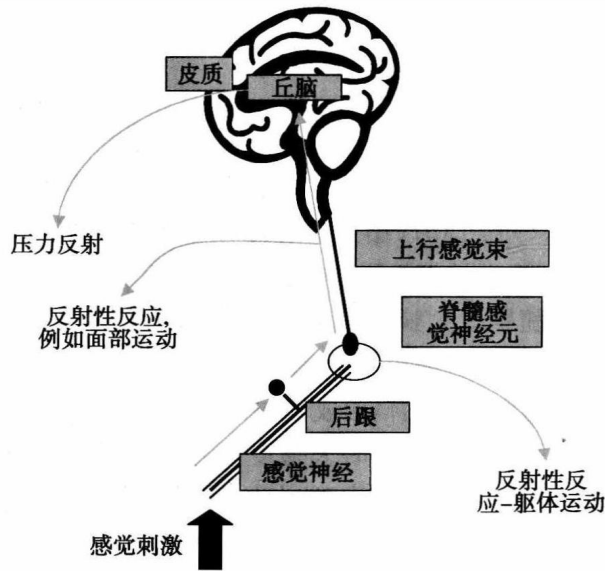


图 1-1 胎儿感觉传导通路

下行性抑制是通过抑制脊髓背角的下行性5-羟色胺神经元,从而使痛觉传导过程在脊髓水平被阻断⁹。这个过程的发育从胚胎时期开始,一直到出生仍未完全成熟。在大鼠,这种下行性抑制直到出生后 10 天才产生作用¹⁰。因此,从理论上讲,孕晚期的胎儿对痛觉的反应比成人更敏感,而并非不能感知疼痛。

呼吸系统的发育

肺的发育

呼吸系统的发育可分为 5 个阶段。第一阶段为胚胎期,内胚层腹侧外翻形成支气管肺段。第二阶段,妊娠第 7~16 周时为假性腺样结构期,经过此期,大量的气道形成,并开始分化出肺泡上皮、纤毛、支气管平滑肌细胞和软骨,妊娠第 13 周后,纤毛开始活动,杯状细胞分泌黏液。

第三阶段,尽管基本的气道已形成,但真正有效的交换功能仍在妊娠中期形成。在此时期,呼吸性细支气管和肺泡管、肺泡囊形成。肺泡间的间质变薄,毛细血管紧贴肺泡生长,从而为进一步的气体交换提供条件。但毛细血管发育仍未成熟,血管壁仍较厚。约在妊娠 20~22 周时,肺泡分化出

I 型(进行气体交换功能)和 II 型肺泡上皮细胞(分泌肺泡表面活性物质)。这阶段称之为微小管期,大约从妊娠 16 到 26 周~28 周。

第四阶段(从妊娠 26~28 周直至 36 周)为囊性期。在此阶段,肺泡继续发育,肺泡间质变得更薄,柱状上皮转变成立方上皮,随着肺泡间质不断皱褶,呼吸性细支气管的间隔形成,气体交换的面积也不断增大。妊娠 20 周后 II 型肺泡上皮细胞开始分泌肺泡表面活性物质¹¹。足月儿肺泡表面活性物质分泌约 100mg/kg,而早产儿分泌量近似于成人,仅约 5mg/kg^{12,13}。

第五阶段为肺泡期,肺泡细胞继续发育达到成人水平(约 30 亿个)。尽管肺泡期开始于胎儿出生前,但它常持续发育到出生后 2 年。实际上,新生儿总的气体交换面积仅为 3~4m²,而成人 75~100m²。

肺发育的病理学改变

胎儿介入治疗时,我们应当考虑到引起呼吸系统发病的两个重要因素:羊水过少和早产。如果存在这两个因素中的任何一个,在做介入治疗时,胎儿肺发育所处的阶段对于评估可能出现的损害程度是至关重要的。

未足月胎膜早破(PPROM)常导致羊水过少,常见原因有自发性胎膜早破或医源性因素,有直接损伤或宫腔感染因素等。羊水过少也继发于胎儿尿量减少,可能是胎儿肾功能不全(如肾发育不全或尿路梗阻)或继发于胎盘功能不全。

尸检时可通过以下一些方法诊断肺发育不良:肺重量占体重的比例小,放射性肺泡计数减少,脱氧核糖核酸(DNA)占体重的比例小。妊娠中期以后肺泡发育不全的发生率约为 9%~25%¹⁴。一般而言,发生率与妊娠期胎膜早破、待产期和羊水量等呈反相关^{15,16}。妊娠 20 周前胎膜早破、待产期超过 8 周、羊水最厚区少于 1cm 出现胎儿肺发育不全概率最高¹⁷。结合这些风险因素,其致死性的肺发育不全的阳性预测值为 86%¹⁷。假如未足月胎膜早破(PPROM)发生于妊娠 24 周后,肺发育不全的风险因素将显著减少¹⁸,有研究证明妊娠 26 周前胎膜早破发生肺发育不全仅 27%¹⁹,相比而言,妊娠 25 周以前,严重的羊水过少伴随胎膜早破、待产期超过 2 周,其新生儿死亡预测值大于 90%²⁰。

在绵羊实验中发现,羊水过少可导致脊椎弯曲,从而压迫腹内容物,膈肌移位,压迫肺组织²¹。这种肺与羊膜腔的压力阶差的增加,肺内液体减少,从而阻止肺扩张有关²¹。非分娩期子宫收缩使

通过进一步增加胸膜腔内压和肺内液体外流而导致这种压迫更加恶化²¹。肺内液体作为未成熟肺的扩张物质,约以 $4.5\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速率产生²²。它通过气管外流,或被吞咽或排向羊膜腔。假如结扎气管可导致肺过度膨胀,假如仅结扎一侧主支气管可引起单侧肺过度膨胀²⁴。过去研究认为胎儿缺乏呼吸运动的能力是导致肺发育不全的重要因素,但现在许多研究(人或绵羊的研究)已证明羊水过少的胎儿呼吸运动仍是存在的^{25~27}。

羊水排放的动物实验已经证明羊水过少可导致子代肺发育不全²⁸,重新补充羊水后能有效预防肺发育不全的发生²⁹。越来越多的证据显示未足月胎膜早破的孕妇给予羊膜腔内灌注可有效改善胎儿肺发育。Cameron 和同事报道³⁰了一个很不寻常的肾发育不全的胎儿病例,在给予 17 周的系列羊膜腔内灌注治疗后,胎儿出生时未患肺发育不全及常见的面部压迫 Potter 综合征。Fisk 和同事²⁵对孕龄小于 22 周胎膜早破的孕妇进行的羊膜腔内灌注的前期研究发现胎儿的肺发育不全的发病率明显减少(为 22%)。Locatelli 和同事¹⁵对孕龄小于 26 周胎膜早破的孕妇进行的羊膜腔内灌注的较大样本研究发现尽管羊膜腔内灌注有 70% 孕妇的羊水不能维持,但结果证明胎儿的肺发育不全的发病率明显减少到仅 10%。显然,这些研究给未足月胎膜早破的治疗带来了希望,毕竟这些未予以处理的未足月胎膜早破的孕妇,其胎儿围生期死亡率达到 49%~90%^{20,31},但仍需要更大样本的对照试验进一步证明这些方法的可行性、有效性和可靠性。

肺表面活性物质由肺泡 II 型上皮细胞分泌,是一种磷脂及肺表面蛋白(SP)的复合物,肺表面蛋白(SP)可分为四种:SP-A、SP-B、SP-C、SP-D。肺表面活性物质可减少肺表面张力,从而防止肺泡萎陷。糖皮质激素、甲状腺素和 β -肾上腺素受体激动剂可刺激肺泡 II 型上皮细胞合成和分泌肺表面活性物质。它自孕 23 周开始产生,但直到孕 34 周时呈直线增加,才具有真正改善通气作用。临床上可通过羊膜腔穿刺,测定羊水中磷脂酰胆碱/鞘磷脂的比率来评估胎儿的肺生化成熟程度,近期也有人使用羊水板层小体计数(LBC)技术预测胎儿肺生化成熟程度³²。自从 1972 年 Liggins 和 Howie 应用激素方法加速肺表面活性物质的分泌一直沿用至今³³,现临床上常用倍他米松 12mg ,两个疗程,或地塞米松治疗。最近的循证医学(Cochrane 的综述³⁴)显示早产儿产前应用激素治疗的新生儿的死亡风险(比

值比 0.6;95%可信区 0.48~0.75)和呼吸窘迫综合征风险(比值为 0.53,95%可信区 0.44~0.63)已明显降低³⁴。大剂量激素疗法改善胎肺发育的有效性未得到有效证实,但大剂量激素的远期疗效已受到广泛关注^{35,36}。

心血管系统的发育

胎儿血液循环的解剖和生理与出生后婴儿明显不同(图 1-2)。第一,胎儿的氧合血不是来自于肺循环,而是来自于胎盘,通过脐静脉、静脉导管进入右心房。孕 20 周,30% 脐静脉血 [$40\sim 60\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg})$] 通过静脉导管回流,但在孕 20 周后,通过静脉导管回流减少 [$20\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg})$] 而通过肝门静脉入肝的脐静脉血将增加³⁷。当胎儿低氧血症或出血时,血细胞比容将增加,从而导致肝血管阻力增加,使通过静脉导管回流的血液将增加,以便增加脑和心脏的血供³⁸。通过肝的回心血(相对氧饱和度少 15%)与静脉导管的脐静脉血汇聚下腔静脉回心³⁸。那部分去氧饱和的回心血,其输送动能相对较低,流入右心房速度减慢(而后流至右心室)³⁸。而通过静脉导管回心的氧饱和血具有高速输送动能,优先通过卵圆孔直接进入左心,通过主动脉弓供应心脏和上半身的发育。脐静脉血氧饱和可达到 80%~85%,经右心房,升主动脉混合血氧饱和约 65%。左心室血氧饱和约 15%~20%,但仍超过右心室氧饱和。约 90% 的右心室去氧饱和血直接越过高阻力的肺血液循环通路,经过动脉导管旁路进入降主动脉而供应下半身,进而回流至胎盘进行气体交换。

主动脉峡部位于左锁骨下动脉和动脉导管根部,是维系左右心间的血液循环的重要结构。如此,它能平衡左右心血流及各自的循环阻力。正常胎儿心脏收缩期的血总是正向通过主动脉峡,而在孕 20 周时,收缩末期可出现切迹,表示短暂的血流暂停或舒张末期的逆流,这种现象直到孕 30 周才消失³⁹。一些导致外周血管阻力增加的因素如胎盘功能不全都有可能增加这种逆流的机会⁴⁰。

出生后婴儿的左右心室心排量近似相等,而胎儿左右心室的心排量并不相等,有项多普勒下研究发现,妊娠后期,胎儿右心室每搏输出量超过左心室每搏输出量 28%。

许多因素影响胎儿心率,使其始终快于窦房结的固有心率,孕晚期的绵羊胎儿的实验研究证明其机制可能与迷走神经、交感神经及儿茶酚胺的释放有关^{41~43}。胎儿在整个妊娠期间,随着心脏发育,每

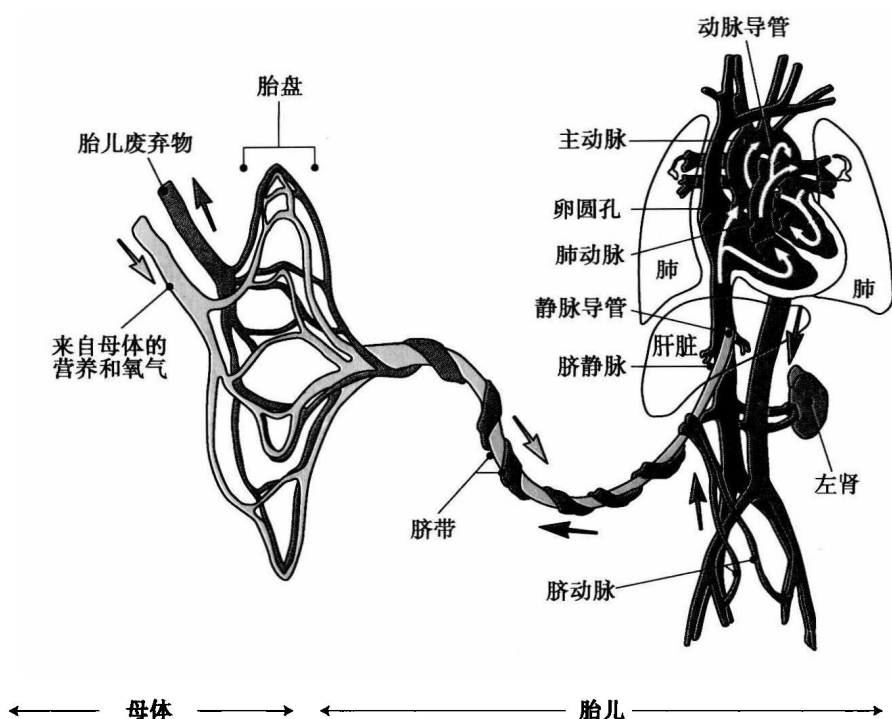


图 1-2 胎儿的血液循环

搏量的增加,其心率下降 6~15 次/分,而绵羊胎儿下降 25 次/分⁴⁶。妊娠晚期,低氧血症可引起胎儿一过性的反射性心动过缓,而几分钟后立即纠正或反应性心动过速,在切除颈动脉窦神经(即去除颈动脉化学感受器)后,这种化学反射随即消失⁴⁷。这种心动过缓并非是颈动脉窦压力反射的结果,因为它早于动脉血压升高前发生,且酚妥拉明降压对此产生并无影响⁴⁸。而其后的反应性心动过速可能与 β -肾上腺素受体激活,儿茶酚胺分泌有关⁴⁹。胎儿出血也可引起心动过速,这可能与压力反射有关。

动脉血压由心排血量和总外周血管阻力所决定。胎儿的心排血量取决于心率⁵⁰,总外周血管阻力受交感神经(小动脉的 α -肾上腺素受体)影响。孕 110 天的绵羊胎儿其动脉血压为 40mmHg,到孕 130 天,动脉血压升至 50mmHg,主要的原因是胎儿心排血量不断增加⁴⁶,也因为胎儿身体的增长快于血管系统的增长,从而与血管阻力增加有关⁴¹。尽管这种创伤性操作不可能在人体实验,但这种胎儿血压的变化仍是理解的。低氧血症可导致动脉血压逐渐升高,但这种血压的升高可被酚妥拉明或切除颈动脉窦神经所阻断^{47,48}。

正如成人一样,胎儿的动脉血压和心率相互影响,并受压力感受器的反射调节。实验证明绵羊胎儿静注去氧肾上腺素后,动脉血压升高而引起反射性心率的下降⁵¹。

胎儿左右心室的总心排血量为 $450\text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ ⁵²。胎儿出生后根据发育的需求通过增加心率或每搏量而增加心排血量。然而,每搏量的增加是极有限的,因为心肌未完全发育,收缩性组织相对较少。绵羊胎儿的心肌 60% 是由非收缩性组织组成,而在成年绵羊只占有 30%⁵³。因此,如果血容量因出血而减少,心脏并不能用每搏量增加而代偿,然而如果血容量增加,也不能使心肌扩张,从而导致心功能下降。但这种继发的影响可被胎盘循环减少。胎儿的心率增加也相当有限,因为胎儿 β -受体密度较低,交感神经未发育成熟。

胎儿处于一个相对低氧的环境中,动脉氧分压(PO_2)是成人的 1/4 左右。脐静脉血氧分压为 30mmHg。胎儿的血红蛋白氧解离曲线常左移,因为胎儿的 F 型血红蛋白和 2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)相对较低。2,3-DPG 与还原血红蛋白有较高亲和力,因此,它与血红蛋白结合,可降低血红蛋白的携氧能力。然而胎儿的 2,3-DPG 仅仅发挥成人的 40% 的作用。因此,与母体比,胎儿具有更高的氧亲和力。成人 P_{50} (P_{50} 是氧饱和度为 50% 时的氧分压)为 27mmHg,而胎儿的 P_{50} 仅约 20mmHg。妊娠期间,随着血红蛋白 A 的含量增加,胎儿的 2,3-DPG 也不断增加⁵⁴。胎儿血红蛋白浓度相对较高(18g/dl),因此,它的氧运载能力将更强。