

XINSHENGER

QUEYANGQUEXUEXINGNAOBING

新生儿 缺氧缺血性脑病

主编 韩玉昆 许植之 虞人杰

人民卫生出版社



R722.12
NK
01
111933

新生儿缺氧缺血性脑病

主 编 韩玉昆 许植之 虞人杰

编 者 (以姓氏笔画为序)

毛 健	中国医科大学第二临床学院
王晓蕾	成都市第三人民医院
史金阳	中国医科大学第二临床学院
孙桂莲	中国医科大学第二临床学院
许植之	南京市儿童医院
辛 颖	中国医科大学第二临床学院
陈丽英	中国医科大学第二临床学院
陈昌辉	四川省人民医院
宋文忠	四川省人民医院
宋薇薇	中国医科大学第二临床学院
李 勇	南京市儿童医院
欧阳小琳	广西柳州市人民医院
孟淑珍	中国医科大学第二临床学院
周晓玉	南京市儿童医院
苏志暖	南京市儿童医院
黄玉春	中国医科大学第二临床学院
韩玉昆	中国医科大学第二临床学院
虞人杰	北京酒仙桥医院
薄 涛	中国医科大学第二临床学院



人 民 卫 生 出 版 社

解放军医学图书馆(书)



C0209876

2209/34

新生儿缺氧缺血性脑病

主 编：韩玉昆 等

出版发行：人民卫生出版社（中继线 67616688）

地 址：（100078）北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址：<http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷：三河市宏达印刷厂

经 销：新华书店

开 本：787×1092 1/16 印张：16.5

字 数：376千字

版 次：2000年11月第1版 2000年11月第1版第1次印刷

印 数：00 001—3 000

标准书号：ISBN 7-117-03876-4/R·3877

定 价：48.50元

著作权所有，请勿擅自用本书制作各类出版物，违者必究

（凡属质量问题请与本社发行部联系退换）

序

我国围产新生儿医学在新中国成立后才受到重视。50年代开始有儿科医师进驻产婴室负责管理新生儿,并深入产房手术室、创建新生儿喉镜气管插管加压给氧,抢救新生儿窒息新法复苏等工作。60年代大力举办学习班扩大专业队伍向全国推广,大城市的儿童医院和教学医院逐步建立起新生儿病房。70年代中华医学会儿科学会成立了新生儿学组,加快培训专业队伍和学术交流,个别大城市出现了新生儿重症监护病室(NICU)。80年代的新生儿窒息复苏与NICU已逐步与国外发达国家接轨。派往国外留学归国的专业人员把新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)介绍入我国后,在全国专业会议上订立了本病的诊断依据和临床分度,加深了认识。90年代中华医学会儿科学会成立了围产医学学会。在国家“七五”攻关课题新生儿窒息复苏基础上,加快了开展短训班推广普及新法复苏,取得了显著效果。又看到了窒息缺氧导致HIE的严重后果,因此各大医学院校纷纷选题HIE进行研究。但至今尚未取得突破性进展和统一完整的治疗方案。

本书主编韩玉昆教授在完成《实用新生儿急救指南》和《现代母婴医疗保健学》两本专业著作出版后,又全面系统地将20年来国内外对HIE的研究进展写成专著,将对提高临床医疗保健质量和深入研究本病起到推动促进作用,使我国围产新生儿医学上一个新台阶,是专业发展过程中新的里程碑。

付梓之前,我荣幸地优先阅览本书内容,深感编写很有特色:

1. 基础知识和研究进展方面请年轻的博士研究生执笔,临床知识部分则有丰富临床经验的名专家执笔,真可谓最佳的中、老结合。
2. 从两个纵向发展来编写,使读者充分了解近20年来国内外HIE的最新动态。
3. 编写者多数是国家“九五”攻关课题HIE治疗协作组成员,部分内容是尚未发表的研究成果,反映了一个“新”字。
4. 主编的指导思想不但要掌握和跟上国内外本课题的研究动态,而且颇有自力更生的独创精神,不愧为学科的带头人。

这里我除了向编者表示感谢和祝贺外,郑重地推荐本书给广大读者,相信一定会受到欢迎。

石树中

1999年12月

前 言

新生儿缺氧缺血性脑病不仅严重威胁新生儿生命健康，并且是我国伤残儿童重要病因之一，影响到我国优生优育国策和民族素质。本病于 80 年代中期由留学归国人员介绍入我国，1990 年中华儿科杂志发表了本病的临床诊断依据和临床分度，广大医务人员才对此有所认识。自 90 年代以来，本病一直是国内新生儿医学界的研究热点，但并未取得突破性进展，至今尚无统一、完整的治疗方案。

本书编写目的是全面、系统地将 20 年来国内外对新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展介绍给国内儿科工作者，使对本病有一完整、深刻的认识。基础知识如病因、发病机制、病理生理、病理解剖等方面内容主要由年轻博士或攻读博士学位的研究生分别负责编写，将国内外最新研究进展、各种学说的研究动向介绍给读者。临床知识如影像诊断、脑血流监测、脑电图、症状学和治疗等内容主要由国内有丰富临床经验，曾发表系列研究成果的著名专家负责编写，供广大基层儿科医师在临床第一线工作时借鉴参考，有一定指导作用。

本书编写特点是以发展的眼光来观察事物的本质，全书围绕两个纵向发展来编写。一个介绍缺氧缺血性脑病发生发展过程，从宫内缺血缺氧引起脑损伤的病理生理改变、病理解剖所见，到出生后的神经症状、诊断处理，一直到新生儿期以后(6 个月以内)的治疗和干预，使广大读者对缺氧缺血性脑病的疾病本质有一完整概念，对本病的诊断与治疗能正确理解和操作。另一个纵向发展是对国内外近 20 年来对本病的病因和发病机制，影像学检查和生化检查，药物治疗和干预等，各个时期的研究动向作系列介绍，如发病机制从能量代谢障碍、氧自由基病理学、钙超载等一直介绍到神经细胞死亡的主要形式——凋亡，影像学检查从 CT、B 超诊断发展至颅脑磁共振显像和磁共振频谱检查，治疗从最初的三项支持疗法、两项对症处理，发展至脑细胞代谢激活剂、丹参、高压氧、神经营养因子等多种药物(方法)的综合治疗，一直至最近提出的新生儿期后治疗的

重要性和基因转移治疗的研究动态,使广大读者充分了解 20 年来国内外对本病研究的动向和最新进展。本书是国内第一本全面、系统介绍新生儿缺氧缺血性脑病的专著,既可供高等医学院校年轻医生、研究生和本科生阅读参考,也是工作在临床第一线的广大基层儿科、产科医师的良师益友,帮助解决临床工作中遇到的种种问题。

参加本书编写的人员大多是国家“九五”攻关课题“围产期缺氧缺血性脑损伤发病机制、诊断和治疗的研究”(项目号:969040604)HIE 治疗协作组成员。本书的部分内容和观点是 HIE 治疗协作组尚未发表的研究成果,谨在此向 HIE 治疗协作组全体成员及参加 HIE 基础实验研究的研究生们表示衷心感谢。此外,中国医科大学第二临床学院放射线科主任陈丽英教授为本书撰写了磁共振显像,提供了本人最新研究成果,四川省人民医院陈昌辉、宋文忠两位主任撰写了 SPECT 脑血流灌注断层显像,在此一并表示感谢。

韩玉昆

2000 年 1 月

目 录

第一章 胎儿宫内缺氧	(1)
第一节 宫内缺氧的病因	(1)
第二节 宫内缺氧的病理生理	(2)
第三节 宫内缺氧的监护	(5)
第四节 胎儿宫内缺氧的防治	(10)
第五节 胎儿宫内窘迫与宫内缺氧的关系	(12)
第二章 新生儿窒息	(15)
第一节 窒息的病因	(15)
第二节 窒息的病理生理	(16)
第三节 窒息的诊断	(18)
第四节 窒息复苏	(18)
第五节 窒息后多脏器损害	(29)
第三章 发病机制与病理生理	(33)
第一节 缺氧缺血与能量代谢障碍	(33)
第二节 再灌注损伤和氧自由基病理学	(36)
第三节 钙超载与缺氧缺血性脑损伤	(40)
第四节 兴奋性氨基酸的毒性作用	(46)
第五节 细胞因子在缺氧缺血性脑损伤中发病的作用	(52)
第六节 神经细胞凋亡与缺氧缺血性脑病	(57)
第四章 病理解剖	(68)
第一节 选择性神经元坏死	(69)
第二节 大理石样变	(71)
第三节 旁矢状区脑损伤	(72)
第四节 脑室周围白质软化	(73)
第五节 脑梗塞、脑软化和脑穿通	(77)
第六节 颅内出血	(78)

第五章 新生儿脑血流与窒息后脑血流改变	(82)
第一节 脑血流调节及其影响因素	(82)
第二节 围产期新生儿脑血流特点	(86)
第三节 围产期窒息时脑血流变化	(87)
第四节 新生儿脑血流测定方法	(88)
第五节 新生儿正常脑血流数值及生后变化	(91)
第六章 SPECT 脑血流灌注断层显像	(96)
第一节 SPECT 脑血流灌注断层显像的基本原理和方法	(96)
第二节 SPECT 脑血流灌注显像的意义	(99)
第三节 脑组织血流灌注与缺氧缺血性脑病	(100)
第七章 新生儿期症状及诊断	(105)
第一节 临床诊断依据和分度	(105)
第二节 生后逐日神经症状的变化	(107)
第三节 临床症状与神经病理损害的联系	(108)
第四节 鉴别诊断	(111)
第八章 脑电图和脑电地形图	(117)
第一节 正常新生儿脑电图特点	(117)
第二节 缺氧缺血性脑病的脑电图改变	(119)
第三节 新生儿缺氧缺血性脑病脑电图检查的临床意义	(121)
第四节 脑电地形图	(122)
第九章 头颅超声检查	(125)
第一节 头颅超声检查方法	(125)
第二节 正常新生儿头颅 B 超检查特点	(125)
第三节 缺氧缺血性脑病颅脑 B 超异常所见	(128)
第四节 超声异常的临床意义	(129)
第十章 头颅 CT 扫描	(132)
第一节 正常新生儿头颅 CT 特点	(132)
第二节 新生儿缺氧缺血性脑病 CT 影像特点、诊断与预后	(138)
第十一章 磁共振成像	(148)
第一节 磁共振检查方法	(148)
第二节 正常新生儿头颅磁共振成像特点	(150)

第三节 新生儿缺氧缺血性脑病的 MRI 表现	(151)
第四节 氢质子磁共振频谱在新生儿 HIE 中的应用及其意义	(159)
第五节 弥散成像在新生儿中的应用	(163)
第十二章 血清酶检测	(165)
第一节 新生儿血清酶测定的临床意义	(165)
第二节 缺氧缺血性脑病血清酶的变化	(166)
第三节 血清酶与 HIE 预后的关系	(167)
第十三章 治疗原则和要求	(169)
第一节 治疗原则	(169)
第二节 治疗过程中的阶段性目标	(172)
第十四章 三项支持治疗	(175)
第一节 维持足够的通气和换气功能	(175)
第二节 维持周身各器官的良好灌注	(178)
第三节 维持血糖在正常高值	(181)
第十五章 三项对症处理	(184)
第一节 控制惊厥	(184)
第二节 降低颅内高压	(187)
第三节 消除脑干症状	(189)
第十六章 脑细胞代谢激活剂	(194)
第一节 应用脑细胞代谢激活剂的理论基础	(194)
第二节 胞二磷胆碱的药理作用与临床应用	(196)
第三节 脑活素的药理作用及临床应用	(198)
第十七章 高压氧治疗	(203)
第一节 高压氧的作用机理	(203)
第二节 高压氧治疗的指征和禁忌证	(204)
第三节 高压氧舱室的管理制度	(204)
第四节 婴儿高压氧舱安全使用规则	(205)
第五节 婴儿高压氧治疗操作流程	(205)
第六节 高压氧的副作用	(206)
第十八章 其它治疗方法	(208)

第一节 氧自由基抑制剂及清除剂	(208)
第二节 钙通道阻滞剂	(209)
第三节 脉络宁	(210)
第十九章 神经营养因子	(212)
第一节 成纤维细胞生长因子	(212)
第二节 神经生长因子	(217)
第二十章 新生儿期后治疗与预后	(221)
第一节 新生儿期后继续治疗的意義和方法	(221)
第二节 脑瘫的早期诊断和处理	(223)
第三节 预后评估	(225)
第二十一章 新生儿期后的干预	(230)
第一节 早期干预的概念	(230)
第二节 缺氧缺血性脑病的康复治疗	(233)
第三节 教学训练	(234)
第二十二章 缺氧缺血性脑损伤的转基因治疗	(242)
第一节 基因载体	(242)
第二节 转基因表达的调控	(244)
第三节 基因载体导入神经系统的方法	(245)
第四节 转基因治疗缺氧缺血性脑损伤的研究进展	(245)
附录 新生儿缺氧缺血性脑病治疗方案(试行稿)	(249)

第

一

章

胎儿宫内缺氧

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)大多源于胎儿宫内窘迫及新生儿窒息,国内资料表明,1.8%~25.1%的宫内窘迫发生在妊娠期,74.9%~98.2%发生在分娩时,尽管目前对胎儿宫内窘迫的定义不够规范统一,但缺氧是其重要本质。近年来,国内外均有学者提出,新生儿缺氧缺血性脑损伤(HIBD)可能在宫内缺氧时已经开始发生。因此,为提高新生儿HIE的早期诊治水平,对于胎儿宫内缺氧的深入理解具有十分重要的意义。

第一节 宫内缺氧的病因

宫内缺氧分为慢性缺氧与急性缺氧两种情况。急性缺氧是指在产程中,因胎盘、脐带等病理因素导致胎盘血液循环障碍,或母亲失血过多造成的缺氧;慢性缺氧指在妊娠期,由于母亲或胎儿的各种并发症及胎盘功能低下造成的缺氧。

(一) 慢性缺氧

以往曾经认为只要是胎儿缺氧必定有胎盘缺氧的存在,新近的研究发现,慢性胎儿宫内缺氧常常是由于氧从绒毛间隙向脐静脉运输障碍引起的,因而绒毛间的氧分压甚至比胎儿胎盘循环正常情况下的氧分压更高,更接近母体水平。此时尽管胎儿缺氧,但滋养细胞与绒毛核心处于高氧状态。因此,慢性胎儿缺氧的原因应包括三种类型:胎盘前缺氧、子宫胎盘缺氧及胎盘后缺氧。

1. 胎盘前缺氧 此类缺氧大多由于母体妊娠期的并发症与合并症所引起的,例如慢性高血压、妊高征、糖尿病、严重的心脏病、贫血、低血压等;另外,母体接受硬膜外麻醉以及出现仰卧位低血压综合征等都会引起子宫胎盘血流量或血氧饱和度降低,导致胎儿宫内缺氧的发生。

2. 子宫胎盘缺氧 这类缺氧部分也是由于母体妊娠期并发症与合并症引起子宫胎盘功能不全而导致的;另外胎盘早剥、前置胎盘、胎盘发育不良等胎盘自身的因素也可引起胎儿宫内缺氧。

3. 胎盘后缺氧 此类缺氧主要由于脐带及胎儿本身的原因而引起, 例如脐带打结、扭转、发育及脐带附着位置异常, 胎儿心血管系统疾病及某些类型的先天畸形等都能引起胎儿缺氧, 这种缺氧是胎盘后缺氧。

(二) 急性缺氧

急性缺氧大多在分娩过程中发生。其中脐带因素很常见, 常常是分娩过程中发生急性缺氧的重要因素, 因此, 我们将重点加以阐述。

1. 脐带异常 正常脐带长度为 $50 \pm 20\text{cm}$, 超过 70cm 者为脐带过长; 若脐带附着于胎盘上缘时, 短于 35cm 称之为脐带过短, 附着于胎盘下缘时, 短于 20cm 才称之为过短。脐带过长常常是发生脐带缠绕, 打结, 脱垂的重要原因; 过短则影响胎儿先露下降, 第二产程延长, 并随着先露下降过程中, 脐带逐渐拉紧, 使循环受阻, 导致胎心出现异常, 胎儿发生急性宫内缺氧。临床上引起胎儿急性宫内缺氧最常见的因素是脐带缠绕, 最危急的因素是脐带脱垂。

(1) 脐带缠绕: 其中最常见的是脐带绕颈, 发生率为 $13.7\% \sim 20\%$, 亦可缠绕躯干和四肢, 脐带因缠绕而拉紧或相对过短, 则阻碍胎儿血供, 严重者可导致胎儿与新生儿的死亡。

(2) 脐带脱垂: 脐带脱垂是指破膜时脐带脱出于宫颈口外, 降至阴道甚至外阴。常见的因素包括头盆不称使胎头衔接不良; 胎位异常时先露部与骨盆之间有空隙; 早产儿、多胎妊娠儿、畸形儿等胎儿因素; 羊水过多破膜时脐带易被冲出; 胎盘因素也能引起脐带脱垂, 包括前置胎盘、球拍胎盘、低置胎盘以及脐带过长等; 同时, 脐带受压也可以引起宫内急性缺氧, 依据受压程度不同, 缺氧程度也不一致。

2. 高张性子宫收缩或强直性收缩 正常情况下宫缩时宫内压力可能超过血液进入绒毛间隙的平均压, 导致暂时性的胎儿血供受阻; 宫缩间歇期子宫松弛, 胎儿血供恢复。高张性子宫收缩或强直性收缩时失去间歇, 使绒毛间隙循环停止, 持续一定时间将导致胎儿宫内缺氧。

3. 另外, 大多数的难产过程都可能导致胎儿急性宫内缺氧, 例如: 产程延长、头盆不称、肩难产、臀先露以及分娩时母体接受的止痛药物可能会通过胎盘, 抑制胎儿呼吸中枢导致生后缺氧。

值得指出的是, 某些慢性缺氧的原因可能导致分娩过程中出现急性缺氧, 成为急性缺氧的重要病因。另外, 有的宫内缺氧原因不明。

第二节 宫内缺氧的病理生理

宫内缺氧的时间与程度对于缺氧后的病理生理变化具有决定性意义, 目前尚无严格定义缺氧程度的方法, 但对于宫内缺氧后的病理生理变化应按照不同程度分别进行探讨。这里须指出的是, 多数情况下的宫内缺氧由于血供不足引起, 往往同时伴随缺血的存在, 因而在讨论病理生理变化时, 没有将两者截然分开。

(一) 缺氧缺血性耐受

什么叫缺氧缺血性耐受? 缺氧缺血性耐受是指预先经历亚致死性缺氧缺血, 对再次

的缺氧缺血可以产生一定的耐受现象, 又称缺氧缺血性预处理。1986年, Murry 首次提出缺血性耐受的概念, 这种内源性保护现象已在多种属动物的缺血/再灌注模型上得到证实。1997年, Caiz 首次在胎鼠中对此进行研究, 发现在宫内行缺氧缺血后的新生鼠, 出生后再次经历缺氧缺血, 24 小时后发现脑梗塞面积及神经元的损伤均显著降低, 从而证实在胎鼠及新生鼠中也存在缺氧缺血性耐受, 但机制不清。

(二) 代偿性缺氧缺血

胎儿缺氧缺血后机体内的病理生理过程动态变化, 首先, 缺氧之初, 通过其心血管系统、内分泌以及代谢等各种变化进行代偿以维持机体的需要, 如胎儿的呼吸加快, 心率增加, 心、脑、肾上腺以及胎盘的血流量增加, 以保证重要脏器的血供, 应激相关激素分泌增加, 糖酵解酶类活性升高等; 另一代偿机制是胎儿氧耗降至对照的 50%, 可持续 45 分钟, 缺氧缓解后完全恢复。如果缺氧缺血时间太长, 则有些反应不能维持而降至正常水平。这里需要指出的是, 乳酸在缺氧后升高至一平台水平, 在长期的缺氧过程中保持不变。尽管组织缺氧不断产生乳酸, 但胎盘清除率升高, 因而乳酸不再升高, 而正常情况下胎盘向胎儿循环中释放乳酸, 因而胎盘上述功能被认为是重要的适应反应, 使胎儿在不利的宫内环境中得以生存。Steyn 等人以妊娠晚期胎羊为模型的研究发现, 每天 1 小时的缺氧 [PaO_2 为 13mmHg (1.73kPa)], 连续 14 天, 对胎儿的心血管系统及胎儿发育均无影响。

(三) 失代偿性缺氧缺血

如果缺氧缺血的程度过重或长时间不能缓解, 代偿性的保护机制遭到破坏, 必然会使心、肺、肾、脑等重要脏器受累, 其中脑受累引起出生后的新生儿 HIE, 甚至长期的神经系统后遗症。因此, 这里我们重点讨论脑组织在缺氧缺血后的病理生理变化。

1. 脑:

(1) 形态学改变: 以胎羊为模型的研究发现, 宫内缺氧缺血 30 分钟后, 随着再灌注的进行, 脑组织出现充血、水肿及梗塞; 再灌注 72 小时, 矢状缝旁的皮质首先出现层样坏死, 脑组织的易损伤区不同, 顺序依次为矢状缝旁皮质 > 海马 CA1、CA2、CA3 区 > 侧方皮质、CA4 区及纹状体 > 丘脑及脑干, 并指出这种变化与在新生儿中观察到的一致。

(2) 机制探讨: ① 自由基的作用: 以妊娠 21 日大白鼠钳夹子宫动脉的模型研究发现, 再灌注后胎鼠红细胞氧自由基显著升高, 且随着缺氧缺血时间的延长而增加, 胎脑中脂质过氧化物水平也升高。宫内缺氧缺血后脑组织本身能产生氧自由基及一氧化氮等。② 兴奋性氨基酸及细胞内 Ca^{2+} 的作用: 胎羊宫内缺氧缺血后细胞外谷氨酸等兴奋性氨基酸均升高, 再灌注后几个小时, 细胞外兴奋毒素的积聚与水肿的发生相一致, 缺氧缺血改变了兴奋性氨基酸受体离子型通道的识别和调节位点, 其中 N-甲基 D-门冬氨酸受体(NMDAR)是兴奋性氨基酸的离子通道型受体之一, 其激活后可调节 Ca^{2+} 内流, 因而推测, 胎儿脑组织缺氧缺血后, 在 NMDAR 的介导下, Ca^{2+} 向细胞内流增加, 导致核内 Ca^{2+} 浓度增加, 引起凋亡相关基因转录的变化。③ 凋亡的发生: 凋亡在不成熟细胞更易见到, 凋亡细胞在溶解前便被邻近细胞迅速吞噬, 所以在正常发育过程的任一时期, 尽管凋亡的比例很高, 但脑组织中所见到的凋亡细胞不足 1%。Edwards 对死于宫

内的胎儿脑组织进行研究发现了显著的凋亡形态学特点,且凋亡细胞的比例数远远高于动物实验水平。进一步证实凋亡在宫内脑损伤中具有重要意义。

但关于宫内缺氧缺血机制的研究目前还十分不全面,无论是自由基、兴奋性氨基酸、细胞内 Ca^{2+} , 还是凋亡的作用都有待于进一步深入探讨。另外,上述研究结果大多在缺血缺氧及再灌注后研究发现的,对于单纯缺血或缺氧的情况下是否有在迟发性脑损伤中所见到的上述变化,有待于今后进一步研究。

2. 其他系统:

(1) 呼吸系统:胎儿时期已有表浅的位于大气管水平的呼吸运动,缺氧后呼吸加深,将大量羊水吸入支气管、细支气管以及肺内,若羊水内的碎屑成分等未能吸收,停留在肺内,胎儿娩出后延续为新生儿窒息,肺炎,肺气肿,肺不张,肺破裂,气胸以及急性呼吸窘迫综合征等。从动物实验得以证实:缺氧引起原发性呼吸暂停与深快呼吸的交替出现,多次往复使呼吸幅度逐渐变小,最终进入继发性呼吸停止。不利的宫内环境可以引起呼吸系统结构、功能的长期变化。

(2) 心血管系统:缺氧早期,二氧化碳积聚,心血管调节中枢兴奋,胎心率加快,此时心脏依靠消耗葡萄糖来提供能量,而心搏量不变,但血液分布发生很大变化,使心、脑、肾上腺等重要脏器的血供得以维持,但其余器官组织血管收缩,供血量下降,造成组织坏死,如小肠及肾功能的损害等;若持续缺氧,迷走神经兴奋,使胎心减慢,继而刺激肾上腺增加分泌,交感神经兴奋,出现胎心率减慢后的继发胎心率加快,为病情严重的信号,胎儿已处于代偿功能极限,若不及时处理,缺氧进一步加重,当 $\text{PaO}_2 < 1.5\text{mmHg}$ (0.196kPa), $\text{pH} < 6.9$ 时,就有可能发生生命器官供血不足,心脑血管严重损害,胎儿进入休克状态,甚至死亡。宫内胎儿心血管系统对缺氧的反应对维持脑稳态具有重要意义,许多新生儿期的死亡可能由于心血管系统的衰竭,不能充分保证脑血供,导致血压降低所致。以阻塞子宫动脉后的胎羊模型研究发现,窒息达2小时可能伴随神经元损伤,但在无血压降低或严重酸中毒时还可能不是这样。

(3) 泌尿系统:缺血缺氧使肾血流量下降,且血流主要通过肾髓质,造成皮质缺血,小球滤过率下降,原尿生成减少,甚至肾功能不全。

(4) 血液系统:血红蛋白不变,2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)降低,可能是因为可利用的葡萄糖减少,或是对缺氧的一种适应,总的原始红细胞数目增加,尤其是晚幼红细胞升高最明显,原始粒细胞减少,成熟的中性细胞及原始嗜酸性粒细胞降低明显,说明缺氧使骨髓红细胞生成增加,而肝脏红细胞生成降低,因而说明缺氧使红细胞生成部位发生移动,从肝脏移至骨髓。

(5) 羊水与胎盘:正常妊娠晚期羊水渗透压逐渐降低,慢性缺氧后羊水的渗透压在妊娠晚期不仅不变甚至升高,胎盘生长因子生成减少,血管形成减少。

宫内慢性缺氧缺血后通过上述机制引起胎儿宫内生长发育迟缓。

综上所述,非常轻的宫内缺氧缺血(亚致死性)反复发生,可以对胎儿大脑等各脏器产生保护作用;缺氧缺血的初期胎儿通过母体与自身的代偿作用可以适应;惟有重度、长时间的缺氧缺血及其后的再灌注,可以对胎儿产生危害,这种变化可能先于临床上最终出现的心动过缓、低血压及死亡,但我们还是很难判断出何时已经出现脏器的不

可逆性损伤,怎样才能发现一种技术能够确定宫内损伤,尤其是脑损伤已经开始了呢?继而发现一种在损伤过程中或其后干预方法,以阻止脑损伤的发生?上述问题成为世界范围内围产医学工作者的奋斗目标。

第三节 宫内缺氧的监护

产前与分娩过程中对宫内缺氧的定性定量研究均有一定困难,大多数脑缺氧待临床症状出现之时,脑损伤往往已处于不可逆阶段。因此,对宫内缺氧的监护极为重要,包括产前的监护与分娩时的监护两个方面。

(一) 产前的监护

产前监护包括检查胎动,胎心率,胎儿评分,超声多普勒监测,胎儿心电图以及一些生化检查等。

1. 胎动 母亲感知胎动的记数,胎动是胎儿情况良好的一种表现,从孕 18~20 周起,孕妇可以自觉胎动,正常情况下,12 小时内胎动不得少于 10 次,若少于 10 次或逐日下降超过 50%,表示胎儿有缺氧的可能,如果胎儿突然剧烈活动,接着胎动停止,往往提示胎儿宫内急性缺氧,它的危险性更大。国外有文献报道,分娩前 7 天孕妇感到胎动减少预示“不良围产期结局”,包括分娩时胎心异常,低 Apgar 评分甚至胎死宫内或死胎等。

2. 胎儿神经系统检查 用超声进行胎儿神经系统检查的方法是模仿新生儿检查进行的,包括检查:①特异的肢体运动,如:打哈欠,伸懒腰,惊跳等。②眼球运动,姿势,心率。将上述检查与振动刺激或声音刺激试验结合起来将更有意义。③定量定性分析胎儿呼吸能更进一步提供有关胎儿神经系统状况的信息。目前最重要的,也是最困难的是弄清这些检查异常与神经系统病理状况的关系,使评估胎儿中枢神经系统功能成为可能,并进一步为研究干预措施提供依据。

3. 胎心率检查 胎心率正常范围在 120~160 次/分,胎心受母体及自身多种因素的影响,可能出现一过性的过快或过缓,并不一定是宫内缺氧的表现。临床上除常规听胎心以外,胎心率电子监护(简称胎心监护)被认为是诊断学中最重要检查手段,胎心率是胎儿心功能状态的反映,而心功能又受中枢神经系统的调控,因此胎心监护图形能提示胎儿中枢神经系统的状态。无负荷试验(NST)阳性,即有反应型,是指在 20~40 分钟内有 ≥ 2 次胎动时胎心率基线上升 ≥ 15 次/分,持续 ≥ 15 秒;这里需要指出的是,NST 阳性在预示胎儿状况良好方面有重要价值,但阴性不一定预示胎儿宫内窘迫,需排除胎儿睡眠及母体使用镇静剂等情况,同时进行多种其他检查,例如宫缩压力试验(CST)等,CST 是指通过胎心对宫缩压力的反应判断胎儿贮备功能的实验,可能出现 3 种减速:早期减速、晚期减速及变异减速(具体内容将在分娩时的监护中介绍)。CST 阴性是胎儿状况良好的一个可靠指标,阴性时围产期死亡者仅 1%,CST 试验是预测分娩时胎儿有危险与否很有价值的试验。

4. 羊水检查 尽管羊水减少与胎儿宫内窘迫关系的机制目前还不清楚,但临床观察确实证实了这一现象。关于羊水过少的诊断标准也不完全一致,国内学者认为最大羊

水池深度 $< 3\text{cm}$ 为羊水过少, $< 1\text{cm}$ 为羊水极少; 也有用羊水指数 $< 5\text{cm}$ 为羊水过少的诊断, $5 \sim 8\text{cm}$ 为羊水偏少, 而羊水指数是将孕妇腹部象限分为四个部分, 测量每个象限的最大羊水池深度, 四个象限的总和为羊水指数。有研究表明, 羊水最深处 $< 3\text{cm}$ 比羊水指数 $< 8\text{cm}$ 预测缺氧的价值更大。

5. 胎儿宫内评分

(1) 胎儿生物物理相评分(Manning 评分): NST 与 CST 的假阳性率较高, 因此将一系列对胎儿的检查综合在一起称生物物理相评分, 包括: NST 试验; 胎儿呼吸运动; 躯体运动; 胎儿张力; 羊水量以及胎盘状态, 对每一相都进行分级, 每级是 $0 \sim 2$ 分, 满分 10 分。具体见下表 1-1。用超声进行这种评估是比较合理的, 6 分以上胎儿结局良好。这种检查从中枢神经系统多级水平进行反应, 该评分与生后 5 分钟 Apgar 评分小于 7 分密切相关, 与分娩过程中胎粪排出, 胎儿宫内窘迫以及围产期死亡均有密切关系。

(2) 宫内 Apgar 评分: 既往比较常用的是生物物理相评分, 目前有一种新的宫内评分方法, 因其与生后的 Apgar 评分相对应, 故称宫内 Apgar 评分。尤其对于小于胎龄儿及过期产儿, 宫内 Apgar 评分可以很好的预测围产期结局, 包括 ① 胎儿心血管系统的检查: 胎心监护, 多普勒测胎血流分布; ② 胎儿呼吸系统的检查: 依据多普勒检测子宫胎盘的灌注情况; ③ 神经运动系统的检查: 胎儿肌张力及对外界刺激的反应。每一项满分均为 2 分, 具体评分方法见表 1-2; 这种方法以胎盘灌注情况代替胸廓运动, 以胎儿血流代替皮肤颜色, 在预测胎儿缺氧及生后低 Apgar 评分方面明显优于生物物理相评分。

表 1-1 胎儿生物物理相评分表(Manning)

项 目	2 分	0 分
NST	反	无反
呼吸运动	至少 1 次/分钟, 持续 30 秒	无呼吸或 < 30 秒
胎动	3 次/30 分钟	< 2 次/30 分钟
胎儿张力	30 分钟内至少 1 次躯体四肢屈曲后伸展	四肢躯干伸展状态, 胎动后不屈曲
羊水量	≥ 1 个羊水暗区, 垂直径 $> 1\text{cm}$	无羊水暗区或垂直径 $< 1\text{cm}$

表 1-2 宫内 Apgar 评分

生后 Apgar 评分项目	宫内检测项目	2 分	1 分	0 分
心跳	胎心率	正常	可疑	异常
呼吸	胎盘功能: 子宫动脉阻力指数	$< 90\text{th}$, 波形: 没有舒张早期的切迹	90~95th. 或有切迹	$> 95\text{th}$
肤色	胎儿颈/脐动脉阻力指数比值	$> 10\text{th}$	5~10	< 5
张力	B 超下的肢体运动	同 Manning 评分		
反射	声音振动刺激后肢体运动幅度与速度	迅速、强运动	缓慢、弱运动	不动

6. 超声多普勒监测

(1) 胎儿生长状况：近年来的研究表明：用超声单纯监测胎儿大小及生长速度对宫内缺氧并没有明显的预测价值，国外有学者提出从妊娠 32 周到 36 周测胎儿腹部面积的增长率，以此作为生长速率，发现生长速率明显降低者，分娩时因胎儿宫内窘迫需行剖宫产或新生儿需要入重症监护病房者，将明显增多。这种监测具有重要意义；一方面可以及时采取措施缓解宫内缺氧，另一方面将预示分娩时有窒息的高度危险。

(2) 监测胎儿血流速：通过彩色多普勒超声血流分析仪，可以检测胎儿血管动脉收缩期最大血流速度(S)与舒张末期血流速度(D)的比值(S/D 值)，阻力指数(RI)和搏动指数(PI)。正常妊娠 35 周时脐动脉 S/D 达 2.5 左右，40 周 2.0，若该值异常升高常提示胎盘功能低下甚至衰竭，可引起胎儿宫内窒息甚至死亡，脐动脉阻力指数的升高主要见于胎儿宫内生长发育迟缓以及相关并发症，也可见于其他胎儿畸形，还可预示分娩前即将出现胎心减速，预测率达 90% 以上，阻力指数的异常与胎心减速出现之间的平均时间为 17 天。脐动脉阻力指数升高的原因包括一些小血管的丢失，血管内膜或中层增厚引起管径变小以及血栓形成等；用多普勒监测脑血流也常用于胎儿宫内生长发育迟缓的诊断，与脐血流相反，脑血管阻力指数显著降低；将脑、脐血管阻力指数联合作为脑/脐比值，常将这一比值用作胎儿是否需行剖宫产、胎儿酸中毒以及新生儿早期并发症的预测指标。国内还有同时监测胎儿肾动脉血流情况的，并提出大脑中动脉与肾动脉、脐动脉搏动指数的比值在预测围产儿预后中具有最为重要的价值。

另外，阴式 B 超在评价胎脑循环时价值更大，但处于探索阶段，值得进一步研究。

7. 胎儿心电图 胎儿心电图可采用两种方法测量，一种是内监护，电极置于胎儿头部，因而必须在宫口开大 2cm 以上，胎膜已破时方可进行；另一种是经母体体表测定，对母儿无害，可于妊娠 22 周以后进行。胎儿缺氧早期交感神经兴奋，胎儿心电图可表现胎心率加速，P-R 间期缩短；缺氧加重时迷走神经兴奋，则表现胎心率减慢，P-R 间期延长；当缺氧严重伴发酸中毒时，则 ST 段出现改变或 QRS 增宽。应该指出的是，上述心电图的变化并非宫内缺氧的特异性表现，当母体出现电解质紊乱、代谢紊乱、母体用药或其他疾病时均可能影响胎儿心电图的变化。因而应进行动态观察，并与其他监测方法相结合进行综合分析。

8. 实验室检查 对胎儿宫内缺氧方面的实验室检查目前主要包括母体体液及胎儿体液两个方面的检查。母体的体液主要包括血液及尿液，可以检查胎盘产生的各种激素及酶类以及妊娠期特异性蛋白等。其中临床上最有价值的是雌三醇的检查，24 小时内母亲尿中雌三醇的含量应达 15mg，10~15mg 为警戒值，<10mg 为危险值，据此判断胎盘的功能；也可以用孕妇任意时刻尿中的总雌激素与肌苷的比值检测胎儿胎盘功能，比值 >15 为正常，可疑值为 10~15，危险值为 <10。另外，国内有学者提出测定母尿胎粪指数，依据是胎儿宫内缺氧后，胎粪排出，胎粪中胆红素通过羊水进入母体，从母尿中排出，因此可以依据母尿中胎粪指数了解胎儿是否缺氧。关于胎儿体液较难获得，目前国内已有医院开展脐血穿刺获得胎儿血样，进行生化方面的检查。包括检测有核红细胞、乳酸脱氢酶等。胎儿体内有核红细胞的出现不仅可以作为胎儿缺氧的标志，其定量与是否有长期的神经系统损伤密切相关，有核红细胞升高的持续时间与神经系统损伤严