

胎儿非免疫性水肿临床指南

中华医学会围产医学分会胎儿医学学组

中华医学会妇产科分会产科学组

胎儿水肿是指胎儿软组织水肿及体腔积液,超声表现为2处及2处以上的胎儿体腔异常积液,包括胸腔积液、腹腔积液、心包积液及皮肤水肿(皮肤厚度 $>5\text{ mm}$)^[1],临床其他常用的辅助超声指标还有胎盘增厚(孕中期胎盘厚度 $\geq 4\text{ cm}$ ^[2,3])和羊水过多。胎儿水肿分为免疫性水肿和非免疫性水肿(nonimmune hydrops fetalis, NIHF)2种,其中NIHF占90%以上,发生率为 $(1\sim 3)/(1700\sim 3000)$ ^[4-6]。由于早中孕期的很多水肿胎儿在得到诊断前已胎死宫内,因此实际发生率可能更高^[7]。NIHF的病因较为复杂,需要制定个性化临床诊断及治疗流程;同时胎儿水肿会伴随严重的妊娠并发症,临床处理较为困难。本指南依据循证医学的证据,对NIHF的病因、孕期诊断流程、孕期母体并发症的处理、可能提供的宫内干预及围产期处理进行阐述,为临床医生提供帮助和指导。本指南证据推荐等级见表1。

表1 证据推荐等级及解释

推荐等级	推荐内容
A	有良好的和连贯的科学证据支持(有随机对照研究的文献支持,如I级证据)
B	有限的或不连贯的文献支持(缺乏随机对照研究的文献支持,如II、III级证据)
C	主要根据专家共识(如IV级证据)
✓	经验性结论:缺乏科学文献支持,为临床实践的经验推荐

问题1:如何对胎儿水肿分类?

临床发现胎儿水肿后,首先要区分是免疫性水肿还是NIHF。免疫性水肿通常指母胎血型不合引起的胎儿水肿,因母体对来自其配偶的抗原发生同

种异体免疫反应,从而产生抗体,该抗体又通过胎盘传递给胎儿,使胎儿发生溶血、水肿甚至宫内死亡,其中Rh血型不合最为常见。近年来,随着抗D免疫球蛋白的广泛使用、大脑中动脉血流速度用于评估胎儿宫内贫血技术的推广及宫内输血技术的发展,免疫性水肿胎儿的预后得到很大改善^[8,9]。NIHF是指排除免疫性水肿之后,由其他原因引起的胎儿水肿,但其中的一些特殊情况不在此指南中讨论,包括:①孕早期颈项透明层增厚及颈部水囊瘤(将在孕期超声遗传标志物相关指南中讨论);②单绒毛膜双胎特殊并发症中的一胎水肿,如双胎输血综合征IV期或动脉反向灌注序列中泵血儿水肿等(将在双胎妊娠指南或相关共识中进行讨论)。

推荐1 发现胎儿水肿时,应行孕妇血型和血型抗体检查,排除免疫性水肿。(推荐等级A)

问题2:NIHF的病因?

NIHF最常见的病因包括:胎儿心血管系统异常、染色体异常、血液系统异常、胎儿心血管系统以外的其他结构异常(特别是胸廓异常)、先天性感染、胎盘异常以及遗传代谢性疾病等,见表2。具体病因如下:①心血管系统异常:占20%,是NIHF最常见的病因^[10]。通常预后较差,报道的胎儿和新生儿死亡率高达92%^[11]。②染色体异常:在NIHF的病因中约占13%。产前NIHF最常见的原因染色体非整倍体异常,发生胎儿水肿的孕周较早^[4,12,13]。水肿胎儿一旦合并染色体异常,结局往往很差。③胎儿贫血:包括先天遗传性(如血红蛋白病)以及后天获得性(如胎母输血等)贫血。在血红蛋白病中,最常见病因为 α -地中海贫血导致的巴氏水肿胎,预后较差。其他原因引起的胎儿贫血,可能

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2017.04.001

通讯作者:孙路明, E-mail: luming_sun@163.com; 段涛, E-mail: dtuan@yahoo.com

通过宫内输血术改善妊娠结局。④感染性因素:如巨细胞病毒、弓形虫、梅毒、细小病毒 B19 感染等,占全部病因的 5%~10%^[5,10,14,15]。⑤胎儿其他结构异常:如胸腔异常,常见的肺部病变是先天性肺气道畸形(congenital pulmonary airway malformation,CPAM),原称为先天性肺囊腺瘤样畸形(congenital cystic adenomatoid malformation of lung,CCAM),并发水肿者预后较差^[16];此外少见的病因还包括泌尿道及消化道结构异常。⑥胎儿肿瘤:包括淋巴瘤、血管瘤、畸胎瘤(骶尾部、咽部等)以及神经母细胞瘤^[11,17,18],一些肿瘤由于血液供应极

其丰富,可导致胎儿高输出量性心功能衰竭,引起胎儿水肿。⑦胎盘与脐带病变:包括胎盘绒毛膜血管瘤、脐带血管黏液瘤、脐血管动脉瘤、脐静脉血栓、脐静脉扭转、脐带真结和羊膜束带^[6,11,18]。⑧先天性代谢缺陷及其他遗传因素:占 NIHF 病因的 1%~2%,最典型的是溶酶体贮积病^[19,20],这些疾病多数为常染色体隐性遗传病,尽管在所有 NIHF 病因中所占比例不高,但有较高的再发风险。Noonan 综合征和多发性翼状赘肉综合征等遗传综合征也与 NIHF 相关。

表 2 非免疫性水肿的常见病因

心血管系统	α-地中海贫血
结构异常	胎母输血
心律失常	宫内出血
高输出量型心功能衰竭	G6PD 缺乏症、红细胞酶缺乏症
骶尾部畸胎瘤	
胎儿血管瘤	胸腔
胎盘绒毛膜血管瘤、脐带血管瘤	先天性肺气道畸形、肺隔离症
心脏横纹肌瘤	胸腔内肿块、肺部肿瘤、支气管源性囊肿
心肌病	膈疝
	乳糜胸、肺淋巴管扩张
染色体异常	气道梗阻
非整倍体异常(T21、T13、T18、45,X)	
致病性拷贝数变异	结构异常性遗传综合征
其他	Noonan 综合征
	多发性翼状赘肉综合征
骨骼系统发育异常	Neu-Laxova 综合征
致死性侏儒	Pena-Shokeir 综合征
短肋-多指综合征	
软骨发育不全	代谢性疾病
	戈谢病
泌尿系统	GM1 神经节苷脂贮积病
尿道梗阻或闭锁/后尿道瓣膜	唾液酸贮积病
先天性肾病(Finnish)	黏多糖病
Prune-belly 综合征	
宫内感染	消化系统
巨细胞病毒、弓形虫、疱疹、风疹	中肠扭转、小肠旋转不良、肠道重叠
细小病毒 B19	胎粪性腹膜炎
梅毒	肝脏纤维化
	胆汁淤积、胆管闭锁
血液系统	肝脏血管畸形

注:T21:21-三体(trisomy 21);T13:13-三体(trisomy 13);T18:18-三体(trisomy 18);G6PD:葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase)

问题 3:如何理解 NIHF 的病理生理学机制?

NIHF 的发生机制与水肿的病因密切相关,是各种病因引起的疾病的终末期表现。NIHF 的可能机制包括:心脏结构异常时右心压力增加,导致中心静脉压增加;肺部占位性病变引起动静脉血流受阻;

胎儿心律失常引起心室舒张期充盈不足;肝静脉充血引起肝功能异常及白蛋白合成减少;宫内感染导致毛细血管渗透性增加;贫血引起高输出量性心脏功能衰竭、髓外造血及肝功能异常;淋巴管发育异常及淋巴管梗阻导致水囊瘤;先天性肾病导致渗透压降低等。以上这些异常会引起血管与组织间隙之间

体液分布的不平衡,组织间隙体液增加或淋巴液回流减少^[21]。

问题 4:NIHF 的预后如何?

胎儿水肿的预后取决于水肿的具体病因及发生孕周。在胎儿有存活能力之前,无论何种病因导致的胎儿水肿,预后多不良。24 周前诊断为 NIHF 的病例中,约 50% 的病因是染色体非整倍体异常,预后极差。在不合并染色体异常的病例中,存活率也 <50%^[13]。

问题 5:如何制定 NIHF 的诊断、鉴别诊断及评估流程?

胎儿水肿的诊断及鉴别诊断过程是寻找胎儿水肿可能病因的过程(表 3)。一旦发现胎儿水肿,应详细收集病史,特别是种族背景和家族遗传性疾病史、有无近亲结婚、近期母体感染或药物治疗情况、不良孕产史等。

超声是胎儿水肿的首选检查。在进行详细超声检查的过程中,应牢记引起 NIHF 的已知病因。许多胎儿疾病、脐带及胎盘疾病(如胎盘血管瘤)都是在最初的超声检查中做出诊断或予以排除的。胎儿心脏异常(包括心脏结构异常和心律失常)和骨骼系统发育异常、胎儿胸腹腔占位性病变等都很容易通过超声进行诊断。应评估大脑中动脉血流收缩期峰值流速(middle cerebral artery-peak systolic velocity, MCA-PSV)来筛查胎儿严重贫血,同时应监测静脉导管等其他多普勒血流指标,建议行胎儿心脏超声检查。磁共振检查对于排除一些胎儿肿瘤(如 Gallen 血管瘤、胸腔纵隔占位性病变、骶尾部肿瘤)有一定价值。

对于母体的初步检查应包括引起免疫性水肿的相关因素的检查:血型 and 间接 Coombs 试验。此外还应包括血红蛋白病筛查、母血中查找胎儿红细胞的 Kleihauer-Betke(K-B)试验、梅毒滴度检测、细小病毒和 TORCH [toxoplasma(弓形虫)、others(其他)、rubella(风疹病毒)、cytomegalovirus(巨细胞病毒)、herpes(单纯疱疹病毒)]感染等检查。因胎儿水肿可能会伴随妊娠期并发症,如镜像综合征、子痫

前期等,应同时行母体生命体征检查及常规生化、尿蛋白的检测。

绝大多数 NIHF 病例都应行胎儿遗传学检测。通过染色体荧光原位杂交技术(fluorescence *in situ* hybridization, FISH),能够快速诊断主要的染色体非整倍体异常,如 T21[21-三体(trisomy 21)]、T18[18-三体(trisomy 18)]、T13[13-三体(trisomy 13)]及 45,X。目前应用最多的是染色体微阵列(chromosomal microarray, CMA)技术,检测是否存在基因组的微缺失或微重复综合征。随着分子生物学技术的发展,二代测序技术[如外显子测序、基因组合(gene panel)]也被运用到胎儿水肿的病因学检测中,特别是不明原因的复发性水肿病例。对于反复发生胎儿水肿的患者,在排除免疫性贫血所致水肿后,要高度考虑单基因疾病所致水肿,由于父母双方均为隐性基因携带者,每次生育均有 25% 的概率再次妊娠水肿胎儿。当怀疑存在感染时,在介入性产前诊断操作的同时可取羊水或脐血样本送病原学检查。如获得胎儿血液样本,可送检用于其他检查,如全血细胞计数和血小板计数,以排除胎儿贫血或血小板减少症。如行胎儿胸腔穿刺术或导管引流术,可同时行胸水常规检查及淋巴细胞分类。

产后或死胎组织的检查易被忽略。胎儿娩出后应行胎盘脐带的病理检查及细菌培养。应仔细检查新生儿或死胎外观并拍照存档。应留取足够的胎儿组织保存至标本库以备进一步行病因学检查。水肿胎儿分娩前应该联系好儿科医师,充分做好新生儿复苏准备。新生儿应被送到 NICU 进行进一步的病因探究及治疗。

推荐 2 NIHF 的超声检查除了仔细地结构筛查,还应包括胎儿的多普勒血流检查,同时应行胎儿的心脏超声检查。(推荐等级 A)

推荐 3 胎儿 MCA-PSV 的检查是评估胎儿是否严重贫血的敏感度较高的无创性检查。如果 MCA-PSV 大于 1.5 MoM,应考虑胎儿贫血所致的胎儿水肿。(推荐等级 B)

推荐 4 对所有 NIHF 建议行胎儿染色体核型分析及 CMA 检查。(推荐等级 B)

推荐 5 胎儿染色体核型及 CMA 正常的不明原因复发性 NIHF, 要考虑到单基因遗传病, 建议产前诊断中心进行专业的遗传咨询。(推荐等级 C)

问题 6: 需要注意哪些与 NIHF 相关的产科并发症?

虽然 NIHF 指的是胎儿或新生儿的一种病理状态, 但其有时会合并一些产科的并发症。其中最

常见的并发症包括羊水过多、巨大儿、妊娠期高血压疾病、母体的严重贫血、产后出血、早产、产伤、胎盘残留或胎盘娩出困难等^[22,23]。治疗羊水过多时, 通常使用前列腺素抑制剂, 且经常需要反复行羊水减量术, 因此应注意医源性药物使用及介入性操作导致的胎儿动脉导管早闭、胎膜早破、胎盘早剥、感染等并发症的风险。

表 3 非免疫水肿的诊断流程

第一步 病史采集

母体病史的询问, 包括家族史、孕期药物使用史、不良孕史、感染性疾病史等)

第二步 胎儿影像学检查及母体状况评估

- ① 胎儿影像学检查: 包括系统性超声筛查(Level III)的结构检查、胎儿心脏超声检查、胎儿多普勒血流检查(包括胎儿大脑中动脉血流、脐动脉血流、脐静脉有无脉冲波、静脉导管 A 波)、脐带及胎盘超声影像学检查。必要时行 MRI 及骨骼系统 X 线检查
- ② 母体体征及实验室检查:
 - 母体血压、心率、水肿情况
 - 血尿常规、血生化、凝血功能
 - 免疫性水肿的排除(母体血型、不规则抗体筛查)
 - 胎儿宫内感染性疾病的排除(TORCH、梅毒、细小病毒 B19)
 - K-B 试验(排除胎母输血综合征)
 - 免疫性抗体检查如 SSA、SSB(特别是胎儿心脏超声检查提示房室传导阻滞时)
 - 一些少见单基因疾病的筛查、血红蛋白电泳、地中海贫血的基因筛查、G6PD 筛查

第三步 介入性产前诊断

- ① 羊膜腔穿刺术
 - 细胞及分子遗传学检测 FISH、染色体核型分析、染色体微阵列、留存羊水标本以备外显子测序或单基因检测
 - 部分高度怀疑感染的病例, 羊水标本做 CMV 及细小病毒 B19 的病毒 DNA 检测
 - 对于胎儿胸腔积液的病例可同时进行胎儿胸腔积液抽吸术, 抽取胸水行淋巴计数、胸水生化、病毒学检测
 - ② 胎儿脐静脉 / 肝静脉穿刺(对于胎儿 MCA-PSV 增高的病例可在备胎儿宫内输血的情况下行胎儿血取样术)
- 胎儿血常规、血型及抗体、血液 TORCH、血液生化、血液电泳检查等

第四步 产后或胎死宫内引产后

- 新生儿、死胎外观的详细检查并记录
- 胎儿细胞或皮肤组织培养(必要时)
- 胎儿组织(血液、羊水、皮肤组织)DNA 保存
- 新生儿或死胎骨骼系统检查(必要时)
- 病理学检查(胎盘病理学检查, 如为死胎尸检)

注: TORCH: toxoplasma(弓形虫)、others(其他)、rubella(风疹病毒)、cytomegalovirus(巨细胞病毒)、herpes(单纯疱疹病毒); SSA: 抗 Ro 抗体(anti-Ro antibody); SSB: 抗 La 抗体(anti-La antibody); G6PD: 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase); FISH: 荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization); CMV: 巨细胞病毒(cytomegalovirus); MCV-PSA: 大脑中动脉血流收缩期峰值流速(middle cerebral artery-peak systolic velocity)

镜像综合征是胎儿水肿特有的少见母体并发症, 发生率不详。其特点是不同程度的母体水肿、伴或不伴高血压、蛋白尿等。镜像综合征通常不是一开始就存在, 常常发生于胎儿水肿保守治疗的过程中, 其典型的母体症状包括体重增加和水肿, 母体水肿大多数局限在双下肢, 但随着体重增加和血管容量扩张也可能进展为全身性水肿^[24]。除此之外, 还可表现为高血压、蛋白尿、进行性呼吸短促、羊水过

多、皮肤瘙痒、少尿、头痛、视觉改变等。文献报道, 镜像综合征母体高血压的发生率为 60%, 蛋白尿的发生率为 42.9%, 肺水肿的发生率为 21.6%^[25], 发病孕周为 19~34 周, 平均(26.78±3.44)周^[25]。镜像综合征有时与子痫前期临床表现相似, 鉴别要点为镜像综合征可发生在胎儿水肿出现的任何孕周, 主要与血液稀释有关, 表现为非贫血性的血红蛋白及血细胞容积下降; 而子痫前期主要起因于全身小

动脉痉挛,与血液浓缩有关,表现为血细胞容积升高。在胎盘方面,子痫前期的胎盘较小,病理检查常提示呈栓塞性改变;而镜像综合征胎盘表现为水肿,胎盘病理可见绒毛水肿。镜像综合征的诊断前提为胎儿存在水肿,而子痫前期的胎儿多数表现为生长受限^[26]。除非存在有效手段能缓解胎儿水肿,多数学者认为出现镜像综合征后不建议继续妊娠^[27,28]。有报道细小病毒引起胎儿水肿后并发的母体镜像综合征可以是自限性的,当胎儿水肿缓解后,母体镜像综合征也能得到缓解^[29]。也有报道严重的胎儿贫血导致胎儿水肿后,继发母体镜像综合征,经胎儿宫内输血后,母体和胎儿的水肿均得到缓解^[30]。

推荐 6 对所有合并水肿胎儿的孕妇均应注意母体并发症的监测,警惕镜像综合征的发生。出现镜像综合征后,如无效缓解胎儿水肿的措施,建议尽快终止妊娠。(推荐等级√)

问题 7: 针对 NIHF 胎儿,如何进行宫内干预?

NIHF 宫内干预的目的是防止胎儿病情在宫内进一步恶化,为出生后诊治赢得时机,同时避免母体出现相关的并发症。水肿胎儿是否需要宫内干预与其病因有关,一些病因引起的胎儿水肿可以在宫内

进行相应的治疗,包括胎儿贫血、严重的胎儿心律失常和胸腔积液等^[31-35],见表 4。

对于胎儿快速性心律失常合并胎儿水肿,Strizek 等^[36]在 2016 年的研究中指出,通过母体口服氟卡尼或地高辛,以及两者联合用药能够使室上性心动过速的胎儿成功复律,该研究 18 例心源性水肿胎儿中,13 例成功复律。Schrey 等^[31]的回顾性研究针对 11 例并发胎儿水肿的先天性肺囊腺瘤病例(大囊泡型)进行了宫内干预,胎儿均有较大的胸腔占位并伴有纵隔移位,宫内手术放置了胎儿胸腔羊膜腔引流管,有 1 例在放置引流管术后宫内死亡,其余 10 例均期待至足月分娩,平均分娩孕周 38.2 周。

宫内干预可以改善某些胎儿水肿的预后,但在实施宫内干预前需要仔细评估是否存在相应的指征,权衡宫内干预给母体和胎儿可能带来的风险与益处,和患者进行充分的沟通。这些评估应当由专业的胎儿医学团队做出,并在有资质的胎儿医学中心进行宫内干预手术。

推荐 7 建议将所有的水肿胎儿病例转诊至区域的胎儿医学中心或产前诊断中心,除评估水肿的原因外,可对部分病因明确的水肿胎儿进行相应的宫内干预。(推荐等级 B)

表 4 常见的非免疫性胎儿水肿的宫内干预^[31-35]

干预指征	干预手段	治疗目的及疗效
继发性胎儿贫血(细小病毒 B19 感染、胎母输血综合征等)	宫内输血	除非宫内干预的风险大于分娩的风险,否则均应积极纠正胎儿贫血
胎儿快速性心律失常(室上性心动过速、心房扑动、心房纤颤)	母体口服经胎盘转运的抗心律失常药物	除出现与治疗有关的母体并发症需终止妊娠外,尽可能维持治疗到足月妊娠
胎儿大量胸腔积液(乳糜胸、肺隔离症等)	单针穿刺抽液、胎儿胸腔羊膜腔引流术	若临近分娩,可于分娩前行胎儿胸腔穿刺抽液;穿刺抽液后胸腔积液反复快速增长的病例,推荐胸腔羊膜腔引流术
先天性肺气道畸形(大囊泡型、小囊泡型)	大囊泡型:穿刺抽液 小囊泡型:糖皮质激素	治疗方案与疾病的分型有关

注:由单绒毛膜双胎并发症引起的胎儿水肿的宫内干预(如胎儿镜手术、射频减胎术等)未列入表中

问题 8: 如何对 NIHF 胎儿进行产前监护?

产前胎儿监护的目的是通过各种监测手段及时发现胎儿宫内健康情况的恶化,便于决定分娩时机。对于 NIHF 胎儿,产前胎儿监护并不能显著改善围产结局,相应监护的指征通常也是相对的^[37],但目前并没有足够证据明确何时需要进行胎儿监护。

建议按照每个病例的病因学特点、病理生理机制和产前产后拟定的诊疗计划,为水肿胎儿制定个性化监护措施,旨在使胎儿通过产前监护在宫内受益。

出现以下情况时,可考虑 NIHF 胎儿的产前监护:①NIHF 的病因是非致死性的;②胎儿已经达到有足够生机的孕周;③监护的结果能够指导计划性分娩。在上述情况下,当胎儿监护提示胎儿病情恶

化时,应尽快终止妊娠。表 4 所列 NIHF 的干预指征均是产前胎儿监护的指征。

当针对水肿胎儿进行宫内干预后,水肿无法消退,则预示预后往往较差。如果胎儿水肿的病因不明,则针对胎儿的预后咨询应当谨慎,需要告知目前治疗方案的局限性。针对此类胎儿,产前监护并没有明确的禁忌证,仍然可以考虑进行相关的胎儿监护。多学科咨询可以协助孕妇夫妻双方了解胎儿出生后的预后^[34,38]。

问题 9:水肿胎儿娩出前是否需要应用糖皮质激素?

目前尚没有研究支持产前使用糖皮质激素促胎肺成熟治疗能够改善 NIHF 胎儿的预后,也无证据证实应用糖皮质激素会对水肿胎儿产生不利影响。在 2 项回顾性研究中,产前接受糖皮质激素治疗的胎儿在新生儿存活率方面没有得到明显改善^[39,40]。这可能是由于胎儿水肿是病理生理发展过程中的晚期阶段,且早产率高,本身就存在非常高的患病率与死亡率。目前认为,如果在孕 24~34 周对水肿胎儿进行了宫内干预,需酌情考虑在适当时机使用糖皮质激素促胎肺成熟。

问题 10:如何制定 NIHF 的娩出时机?

NIHF 胎儿娩出的时机需要从母体及胎儿两方面考虑。母体方面:胎儿水肿的整体预后不佳,当母体出现并发症需要终止妊娠时,则不需要过多考虑胎儿结局。尤其是在母体出现镜像综合征时,建议终止妊娠^[41]。胎儿方面:引起胎儿水肿的病因多样,预后存在不确定性。发生在孕晚期的胎儿水肿,若继续妊娠则尽可能延长妊娠孕周,以提高围产儿存活率。

问题 11:如何选择 NIHF 的分娩方式?

NIHF 分娩方式的选择基于对胎儿水肿病因的判断、是否有救治的可能、孕妇自身状况及家庭对胎儿的期望值等。除外产科因素,由于胎儿水肿的整体预后不良,当孕妇及家庭对胎儿的态度为顺其自然时,阴道分娩是最适宜的分娩方式。当评估胎儿水肿有治愈可能,而产前胎儿监测(如胎心监护、多

普勒血流评估等)提示胎儿宫内情况恶化,或胎儿过大可能增加难产的发生风险时,可适当放宽剖宫产指征。

问题 12:NIHF 胎儿娩出后应进行哪些评估?再发风险如何?

胎儿娩出后需要进行详细体检和各项相关检查,包括遗传学诊断、心脏超声、X 射线检查、胎盘病理检查等,并保留胎儿血液或组织样本以备进一步的分子生物学诊断。如发生新生儿死亡,则强烈建议尸检^[42]。对于复发性不明原因的胎儿水肿,可转诊到产前诊断中心进行专业的遗传咨询,必要时提供二代测序技术排查罕见的单基因遗传病。胎儿水肿的病因学研究对于向孕妇及家属咨询再发风险有重要意义。胎儿水肿病因不明时,咨询再发风险十分困难。有胎儿水肿史的孕妇再次妊娠时,仍需要加强对胎儿的监测。

推荐 8 所有不明原因或复发性 NIHF 病例都应进行进一步的病因研究,以排除罕见的单基因疾病所致的胎儿水肿,并接受再次妊娠的遗传咨询及产前诊断指导。(推荐等级 √)

推荐 9 所有 NIHF 胎儿发生胎死宫内或新生儿死亡后,建议进行病理学检查(包括尸检及胎盘病理检查)及保存胎儿 DNA 样本以备进一步遗传学检测。(推荐等级 √)

本指南撰写人

孙路明、卫星、邹刚、杨颖俊、周奋翮(上海市第一妇婴保健院 同济大学附属第一妇婴保健院)

参与本指南讨论的专家(按姓氏拼音顺序)

边旭明(中国医学科学院北京协和医院)、陈敏(广州医科大学附属第三医院)、陈敦金(广州医科大学附属第三医院)、陈功立[陆军军医大学第一附属医院(西南医院)]、段涛(上海市第一妇婴保健院 同济大学附属第一妇婴保健院)、高劲松(中国医学科学院北京协和医院)、古航(第二军医大学附属长海医院)、顾圆圆(南京大学医学院附属鼓楼医院)、贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院)、胡娅莉(南京大学医学院附属鼓楼医院)、李东至(广州市妇女儿童

童中心)、李俊男(重庆医科大学附属第一医院)、李笑天(复旦大学附属妇产科医院)、廖灿(广州市妇女儿童医疗中心)、刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)、刘俊涛(中国医学科学院北京协和医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、卢彦平(中国人民解放军总医院)、罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、漆洪波(重庆医科大学附属第一医院)、孙丽洲(江苏省妇幼保健院)、孙路明(上海市第一妇婴保健院 同济大学附属第一妇婴保健院)、孙瑜(北京大学第一医院)、王欣(首都医科大学附属北京妇产医院)、王谢桐(山东大学附属省立医院)、魏瑗(北京大学第三医院)、温弘(浙江大学医学院附属妇产科医院)、肖梅(湖北省妇幼保健院)、熊钰(复旦大学附属妇产科医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、余海燕(四川大学华西第二医院)、俞钢(广东省妇幼保健院)、赵扬玉(北京大学第三医院)、周祎(中山大学附属第一医院)、朱宝生(云南省第一人民医院)、邹丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

参 考 文 献

- [1] Skoll MA, Sharland GK, Allan LD. Is the ultrasound definition of fluid collections in non-immune hydrops fetalis helpful in defining the underlying cause or predicting outcome? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1991, 1(5): 309-312.
- [2] Lee AJ, Bethune M, Hiscock RJ. Placental thickness in the second trimester: a pilot study to determine the normal range [J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31(2): 213-218.
- [3] Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, et al. Placental thickness[J]. *J Ultrasound Med*, 1985, 4(9): 479-482.
- [4] Heinonen S, Ryyänänen M, Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000, 79(1): 15-18.
- [5] Machin GA. Hydrops revisited: literature review of 1414 cases published in the 1980s[J]. *Am J Med Genet*, 1989, 34(3): 366-390.
- [6] Hutchison AA, Drew JH, Yu VY, et al. Nonimmunologic hydrops fetalis: a review of 61 cases [J]. *Obstet Gynecol*, 1982, 59(3): 347-352.
- [7] Aubrey MM. Genetic disorders of the fetus: diagnosis, prevention and treatment[M]. 5th ed. Baltimore: John Hopkins University Press, 2004: 10-50.
- [8] Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, et al. Prevention of Rh alloimmunization[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2003, 25(9): 765-773.
- [9] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(1): 9-14.
- [10] Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: a systematic review[J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A(5): 844-851.
- [11] Randenberg AL. Nonimmune hydrops fetalis part II: does etiology influence mortality? [J]. *Neonatal Netw*, 2010, 29(6): 367-380.
- [12] Santolaya J, Alley D, Jaffe R, et al. Antenatal classification of hydrops fetalis[J]. *Obstet Gynecol*, 1992, 79(2): 256-259.
- [13] Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? [J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(2): 186-195.
- [14] Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, et al. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(1): 84-89.
- [15] Jauniaux E, Van Maldergem L, De Munter C, et al. Nonimmune hydrops fetalis associated with genetic abnormalities [J]. *Obstet Gynecol*, 1990, 75(3 Pt 2): 568-572.
- [16] Witlox RS, Lopriore E, Oepkes D. Prenatal interventions for fetal lung lesions[J]. *Prenat Diagn*, 2011, 31(7): 628-636.
- [17] Noreen S, Heller DS, Faye-Petersen O. Mediastinal teratoma as a rare cause of hydrops fetalis and death: report of 3 cases[J]. *J Reprod Med*, 2008, 53(9): 708-710.
- [18] Isaacs H Jr. Fetal hydrops associated with tumors[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(1): 43-68.
- [19] Whybra C, Mengel E, Russo A, et al. Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 86.
- [20] Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, et al. Lysosomal storage disorders in the newborn[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(4): 1191-1207.
- [21] Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(3): 597-605.
- [22] McCoy MC, Katz VL, Gould N, et al. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with

- suggestions for management[J]. *Obstet Gynecol*, 1995,85(4):578-582.
- [23] Bellini C, Fulcheri E, Rutigliani M, et al. Immunohistochemistry in non-immune hydrops fetalis: a single center experience in 79 fetuses[J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(5):1189-1196.
- [24] Vidaeff AC, Pschirrer ER, Mastrobattista JM, et al. Mirror syndrome. A casereport[J]. *J Reprod Med*, 2002,47(9):770-774.
- [25] Braun T, Brauer M, Fuchs I, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010, 27(4):191-203.
- [26] 卫星,孙路明,杨颖俊,等. 11例镜像综合征诊治的分析与探讨[J]. *中国妇幼保健*, 2014,29(19):3061-3064.
- [27] van Selm M, Kanhai HH, Gravenhorst JB. Maternal hydrops syndrome: a review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 1991,46(12):785-788.
- [28] Dorman SL, Cardwell MS. Ballantyne syndrome caused by a large placental chorioangioma[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995,173(5):1632-1633.
- [29] Goeden AM, Worthington D. Spontaneous resolution of mirror syndrome[J]. *Obstet Gynecol*, 2005,106(5 Pt 2):1183-1186.
- [30] Stepan H, Faber R. Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(17):1857-1858.
- [31] Schrey S, Kelly EN, Langer JC, et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012,39(5):515-520.
- [32] Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(21):2183-2242.
- [33] Centers for Disease Control (CDC). Risks associated with human parvovirus B19 infection[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1989,38(6):81-88, 93-97.
- [34] Wilson RD, Baxter JK, Johnson MP, et al. Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2004,19(5):413-420.
- [35] Yinon Y, Grisaru-Granovsky S, Chaddha V, et al. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010,36(1):58-64.
- [36] Strizek B, Berg C, Gottschalk I, et al. High-dose flecainide is the most effective treatment of fetal supraventricular tachycardia[J]. *Heart Rhythm*, 2016,13(6):1283-1288.
- [37] Practice bulletin no. 145: Antepartum fetal surveillance[J]. *Obstet Gynecol*, 2014,124(1):182-192.
- [38] Moodley S, Sanatani S, Potts JE, et al. Postnatal outcome in patients with fetal tachycardia[J]. *Pediatr Cardiol*, 2013, 34(1):81-87.
- [39] Wy CA, Sajous CH, Loberiza F, et al. Outcome of infants with a diagnosis of hydrops fetalis in the 1990s[J]. *Am J Perinatol*, 1999,16(10):561-567.
- [40] Simpson JH, McDevitt H, Young D, et al. Severity of non-immune hydrops fetalis at birth continues to predict survival despite advances in perinatal care[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2006, 21(4):380-382.
- [41] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton ME, Chauhan SP, et al. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline # 7: nonimmune hydrops fetalis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015,212(2):127-139.
- [42] Désilets V, Oligny LL. Fetal and perinatal autopsy in prenatally diagnosed fetal abnormalities with normal karyotype[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011,33(10):1047-1057.