

编辑:宋文颖

胎儿宫内死亡的相关诊断及问题

黄诗韵 孙丽洲*

(南京医科大学第一附属医院 产科, 江苏 南京 210029)

【摘要】 胎儿宫内死亡,即死胎,也包括死产,在当今围产儿死亡比例中居首位,诊断明确,但是获得确切的病因学诊断困难。预防死胎宫内关键明确病因,本研究结合国内外文献,将死胎相关病因学诊断分为胎盘、母体、胎儿相关因素以及原因不明四个类别,每一类别中各有着重,借此希望给临床工作者进行临床决策提供一定的参考。

【关键词】 胎儿宫内死亡;病因学;诊断;预防;干预

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

胎儿宫内死亡,即死胎(stillbirth or fetal death),指妊娠 20 周以后胎儿在子宫内死亡。分娩过程中的胎儿死亡称为死产,属于死胎的一种。

当代医疗技术以及产前检查措施的不断完善,使得全球范围内死胎的发生率有所下降,但是其仍旧在围产儿死亡中居首位^[1]。2016 年,ten Hoop-Bender P^[2]报道 2015 年全球可统计的死胎发生 260 万例,可见如今死胎发生的严峻现状不容乐观。死胎不仅造成经济、医疗资源上的有形损失,更造成了孕产妇心理上无法衡量的创伤,甚至有报道发现其显著增加了家庭破裂以及离婚的几率^[3]。

为了减少这样悲剧的发生,提高胎儿宫内死亡的预测及诊断技术,提前进行干预尤为重要。而减少胎儿宫内死亡,需要明确胎儿宫内死亡的危险因素、发病原因以及具体预防措施。本文就胎儿宫内死亡的诊断及相关问题进行综述,以期对医疗工作者的临床工作提供理论依据。

胎儿宫内死亡的定义明确,确切诊断并非难事。但是对其发生的原因,目前尚无明确的定论。一方面是由于很多死胎发生后回顾性分析发现原因不明;另一方面恰恰相反,死胎的发生,在临床存在异常的情况下,往往并非单一因素造成的,所以无法明确到底是何种病理紊乱所致^[4]。国内外学者对病因

分类都有着自己的观点,且分类依据各不相同,难以统一。现综合国内外文献报道,结合我国临床普遍认识,将病因大致分为胎盘相关因素、母体相关因素、胎儿相关因素、原因不明几类。

1 胎盘相关因素

胎盘相关因素大致指胎盘及其附属物异常,具体指脐带事件以及胎盘相关的妊娠并发症。

1.1 脐带事件 脐带事件,在国内外论文中,往往以“accident”这个词形容,可能与其发生存在一定的偶然性和难以控制相关,脐带作为胎儿生命维持的重要枢纽,一切导致脐带连续性以及通透性受阻的因素,导致胎儿营养及血运输送障碍,均能引起胎儿异常^[5],包括脐带真结、脐带扭转以及脐带颈绕或者缠绕胎儿躯体几类。而这些大多能在多普勒超声中得到诊断。张广兰等^[6]就提出将 B 超测定脐带状态(包括直径、螺旋程度以及血流情况等)作为常规产检手段,便于筛查出高危人群进行进一步的严密监测。而早在 1994 年就有国外学者^[7]提出期待指数的概念,用于评估脐带性状,现今依旧被广泛应用。国内外普遍认为孕期 B 超监测脐带性状、血流,结合孕妇自感胎动评估,能够有效预防脐带的“事故”发生。

1.2 胎盘相关妊娠并发症 胎盘作为母儿物质交流的场所,胎儿营养的供给站,若其发生异常会对胎

儿的生存具有绝对的影响。异常大致包括胎盘早剥、胎盘血管前置以及胎盘前置。这些可以为第一发生的病理情况也可继发于其他疾病。Ptacek I^[8]的系统综述就肯定了胎盘异常与死胎的关系,其研究结果显示,结合流行病学和临床资料,胎盘异常或功能障碍与胎儿宫内死亡比例有显著的相关,而这一观点也被广为接受。临床对于这些异常的监测以及处理手段也日趋成熟,当然这要求孕妇能够配合规律产检,在该现象存在时加强产检,出现异常情况立刻就医,及时娩出胎儿,预防胎死宫内。值得一提的是,有学者⁹提出了胎盘间质发育不良这一特殊现象和死胎的发生高度相关,并认为对于这一类少见病例应该提早收住入院,进行干预。

2 母体相关因素

母体因素指母体自身状态不佳或患有妊娠相关并发症以及与妊娠无关的其他疾病,不利于妊娠,最终导致胎儿无法存活的病因学诊断内容。包括外部和内部因素。

2.1 外部因素 即医学上所指的暴露,相当于危险因素。包括孕妇吸烟、吸毒、服药、外伤以及孕妇高龄、肥胖、种族等。也包括外部医疗环境的欠缺、自我文化经济水平低下^[9-14]。有报道^[4]就指出35岁后妊娠比35岁发生死胎的风险高出2倍,40岁后风险再次翻倍。Dagfinn Aune等^[10]通过大样本的系统综述发现,母体体质指数的微小升高就能使死胎发生的风险显著升高。美国匹兹堡收集2003~2010年的死胎病例进行分析,也发现母体肥胖以及超重和胎死宫内具有明显相关性^[14]。而对于母体吸烟与死胎相关的报道也层出不穷,国外有学者纳入1766项随机对照研究,经过系统综述发现母亲吸烟与胎儿宫内死亡存在剂量依赖关系,其显著增加母胎并发症的发生率,进而导致死胎^[15]。而药物、吸毒等不良暴露史,更是极易影响宫内环境引起胎儿致死性畸形。故而,妊娠期间减少外环境不良因素暴露,合理控制体重相当重要。

2.2 内部因素 内部因素指母体生理平衡的紊乱。包括母体相关产科并发症、感染、自身免疫性疾病、以及其他系统疾病。

母体相关产科并发症具体指子痫前期、妊娠期糖尿病、宫颈功能不全。这些作为产科领域和胎儿生存直接相关的疾病,备受重视。子痫前期普遍认为始自子宫螺旋动脉重铸障碍,致胎盘灌注不足,造成胎儿生长受限、母胎界面出血等,进而引起死胎。2015年美国一项研究就表明妊娠期高血压是胎儿宫内死亡最常见的原因^[16]。妊娠期糖尿病则是由血糖控制欠佳引起氧化应激导致胎盘血运障碍进入促使胎儿宫内窘迫发生^[17]。也有认为糖尿病导致胎儿血糖过高,激发胰岛素过度分泌进而导致代谢性酸中毒引起死胎^[4]。宫颈功能不全则和个人体质以及多次妊娠史、手术史相关,要求在孕中期监测宫颈长度,发现后及时给予宫颈环扎术等干预,保证胎儿在宫内良好的生存。

感染按照感染源可分为细菌、真菌以及病毒的感染;按照目标又可以分为直接感染和间接感染。直接感染指胎盘、胎儿的感染,危及胎儿生命。间接感染指母体其他系统严重感染导致孕妇机体受损间接影响胎儿的情况。在发达国家,10%~25%的死胎为感染导致,尤其梅毒螺旋体、微小病毒B-19、柯萨奇病毒、巨细胞病毒常见。我国学者研究也发现^[18]妊娠过程中死胎的发生与宫颈感染病原微生物有较密切的关系,死胎胎盘绒毛膜羊膜炎的严重程度也与病原微生物感染有关,故应加强对孕妇孕28周前的宫颈分泌物检查,及早干预,以改善妊娠结局。McClure EM等^[19]从临床以及流行病学的角度展开研究,明确指出,对于母体感染,早期诊断早期治疗显著减少死胎的发生率。

自身免疫性疾病包括抗心磷脂抗体综合征、系统性红斑狼疮以及血栓形成倾向。自身免疫疾病即母体免疫系统紊乱,产生攻击胎儿的抗体,因其胎儿水肿甚至死亡。国外也有报道认为母胎界面的免疫破坏能够导致感染波及胎儿引起死胎。而免疫系统紊乱加重血液高凝,导致胎盘广泛血栓,更容易造成胎儿窘迫,久之致死^[20]。

另外可引起死胎的疾病多见为甲状腺功能减退、肝肾功能异常、心功能不全以及其他系统疾病。其中值得注意的是,腹腔在解剖位置上临近盆腔,其疾病往往能够蔓延至盆腔,引起妊娠期并发症,导致

胎儿死亡^[21]。

3 胎儿相关因素

胎儿相关因素指因胚胎形成至成熟之间胎儿异常导致胎死宫内的情况。又可以分为基因相关以及未涉及基因层面的异常两种类别。

3.1 胎儿基因缺陷 胎儿基因缺陷包括染色体核型异常、单发或者多发的基因点突变、以及染色体微缺失。其中核型异常较为常见,占基因缺陷的 25%,常见为 21-三体、18-三体、13-三体以及单 X 染色体综合征,随着当代产前诊断技术的发展,早期唐氏筛查的广泛开展,多能在早中孕期获得确诊,但是在医疗环境相对落后的环境,诊断率较低,常常为死胎发生后才获得诊断。

3.2 与基因无关的生长缺陷 未涉及基因异常而因胎儿自身原因导致胎死宫内的情况常见为胎儿生长受限、多胎妊娠以及一些看似无关紧要的微小畸形。

胎儿生长受限并非单纯指那些小于胎龄儿,指的是在排除生理因素后显著的胎儿偏小,往往伴随着胎儿生长障碍。意大利某医院综合其 5 年死胎病例发现,接近 50%死胎病例存在胎儿生长受限^[22]。并且有研究认为生长受限的程度和死胎的发生危险度呈现“剂量相关”,需引起重视^[23]。

而多胎妊娠与死胎的发生也显著相关。尤其现在辅助生殖技术的广泛开展,多胎妊娠越来越常见,相伴随着,胎死宫内也时常发生,但是未有明显证据说明辅助生殖技术是不良孕产的危险因素。不过,多胎妊娠、母胎并发症以及胎儿生长受限的发生风险显著升高这一事实毋庸置疑,这和宫内环境以及母儿物质交换压力增大有关。

非染色体源畸形,大多为非致死性的微小畸形,例如单脐动脉、肾脏多囊改变、唇腭裂等,虽然一般认为对胎儿生命不够成威胁,且能够在出生后得到治疗,但是如果微小畸形多发,还是需要引起一定的重视。例如进行更全面的系统超声或者进行染色体的异常筛查的产前诊断。McPherson E^[24]通过对死胎病例孕期 B 超结果以及产后影像学数据分析发现,认为胎儿多发微小畸形,一定程度上对死胎或者

死产具有预示作用,尤其对于常规未筛查出的染色体异常具有一定的指示作用。

4 原因不明

这一类病因诊断,大多为排除以上 3 种原因之后所确立的。由于临床上死胎的发生都是一个结果式的诊断,往往在孕期未有任何异常情况下突然发生,并且死亡胎儿娩出后,由于不具即时性或者尸检技术的不完备,很难精确的找到病因。但是对于这一类胎死宫内的病例,明确病因最重要的还是严格而规范的尸检^[25],包括形态学、基因组学(尤其是染色体核型分析)。

虽然本研究将胎儿宫内死亡的病因学诊断分为四类,但是在实际临床工作中,孕妇经历死胎并非仅仅其中一个因素所造成。人体作为一个完整的系统,胎儿在宫腔内也接受着各种各样的刺激和影响,其死亡往往是多种因素共同级联发生效应的结果。但是对于我们医疗工作者,我们无法分辨何为起始何为重要环节,更多的,在发现情况恶化时已经难以挽回。故而,我们需要明确这些可能导致死胎的病因,对每一个可能都提高警惕,适当的加强产检频率和增加针对性检查,以期早发现异常,早治疗早调整,避免死胎的发生。而 Likis FE^[26]就提出孕期建卡产检并根据孕妇孕期情况予以计分评估死胎发生风险具有现实意义,能有效避免胎死宫内的发生。

当然医疗也是医与患共同构成的整体,母体的配合与自我意识相当重要,这不仅意味着需要对孕妇进行孕期保健的宣教,包括计数胎动、加强规范产检意识;还包括注重孕妇自我意识。KC Ashish^[12]就指出加强产前保健是减少死胎发生,最有效也是起效最快的手段。有学者^[27]随访 1714 名经历死胎的患者,发现其中很大一部分在死胎发生前曾有这样的预感,虽然缺乏科学佐证,但仍提醒广大医务工作者需要聆听孕妇的主诉以及担心。只有医患双方共同关注,我们才能在死胎发生前提早发现及早进行干预,减少此类悲剧产生。

参考文献

[1] Smith GC, Fretts RC. Stillbirth [J]. Lancet, 2007, 370

(9600);1715-1725.

[2] ten Hoope-Bender P, Stenberg K, Sweeny K. Reductions in stillbirths-more than a triple return on investment[J]. *Lancet*, 2016,387(10018):e14-16.

[3] Ogwu CB, Jackson LJ, Heazell AE,et al. Exploring the intangible economic costs of stillbirth[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015, 15(1):1-11.

[4] Silver RM, Varner MW, Reddy U,et al, Work-up of stillbirth: a review of the evidence[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007 ,196(5):433-444. .

[5] Mittal A,Nanda S, Sen J. Antenatal umbilical coiling index as a predictor of perinatal outcome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015 ,291(4):763-768.

[6] 张广兰,何平. 脐带因素导致死胎的临床分析[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(10):1758-1759.

[7] Strong THJr, Jarles DL, Vega JS,et al. The unlbilical coiling index[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1994,170(1 Pt 1):29-32.

[8] Ptacek I,Sebire NJ, Man JA,et al. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth[J]. *Placenta*, 2014,35(8):552-562.

[9] Ishikawa S, Morikawa M, Yamada T, et al. Prospective risk of stillbirth in women with placental mesenchymal dysplasia [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015,41(10):1562-1568.

[10] Aune D,Saugstad OD, Henriksen T, et al. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death[J]. *JAMA*, 2014,311(15):1536-1546.

[11] Liu LC,Wang YC, Yu MH,et al. Major risk factors for stillbirth in different trimesters of pregnancy-A systematic review [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2014,53(2):141-145.

[12] K C A,Nelin V, Wrammert J,et al. Risk factors for antepartum stillbirth: a case-control study in Nepal[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015,15:146.

[13] Geelhoed D, Stokx J, Mariano X, et al. Risk factors for stillbirths in Tete, Mozambique[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015 ,130(2):148-152.

[14] Bodnar LM, Parks WT, Perkins K,et al. Maternal pregnancy obesity and cause-specific stillbirth[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015,102(4):858-864.

[15] Marufu TC,Ahankari A, Coleman T, et al. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Public Health*, 2015,15:239.

[16] Mayor S. Hypertension and placental diseases are most common causes of stillbirth in obese women, study finds[J]. *BMJ*, 2015,351:h4658.

[17] 南庆玲,阳诚. 糖尿病死胎的研究进展[J]. *医学综述*,2010, 16(8):1237-1239.

[18] 应红军,江元,范琦慧,等. 死胎与宫内感染的关系探讨[J]. *实用妇产科杂志*, 2012,28(10):882-885.

[19] McClure EM,Dudley DJ, Reddy UM, et al. Infectious causes of stillbirth: a clinical perspective[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2010,53(3):635-645.

[20] Bakardjiev A. Immunology: Stillbirth prevented by signal blockade[J]. *Nature*, 2015, 520(7549): 627-628.

[21] Saccone G,Berghella V, Sarno L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016,214(2):225-234.

[22] Serena C,Marchetti G, Rambaldi MP,et al. Stillbirth and fetal growth restriction[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(1): 16-20.

[23] Smith GC,Stenhouse EJ, Crossley JA, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, pre-eclampsia, and stillbirth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 200, 87(4):1762-1767.

[24] McPherson E, Cold C. Minor anomalies in stillborn and second trimester miscarried fetuses[J]. *Am J Med Genet A*, 2016,170A(1):52-59.

[25] Miller ES,Minturn L, Linn R,et al. Stillbirth evaluation: a stepwise assessment of placental pathology and autopsy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016 ,214(1): 115. e1-6.

[26] Likis FE, Sathe NA, Carnahan R,et al. A systematic review of validated methods to capture stillbirth and spontaneous abortion using administrative or claims data [J]. *Vaccine*, 2013,31 Suppl 10:K74-82.

[27] Warland J,OBrien LM, Heazell AE,et al. An international internet survey of the experiences of 1,714 mothers with a late stillbirth: the STARS cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015,15:172.

(收稿日期:2016-05-20)

编辑:宋文颖