

胎儿脊髓脊膜膨出 MOMS 临床研究

商梅娇 陈坤兰 综述 周祎* 审校

(中山大学附属第一医院 妇产科胎儿中心, 广东 广州 510080)

【中图分类号】 R714.53 【文献标识码】 A

胎儿医学发展到今天,开放性胎儿手术的临床应用被广泛关注。但此类手术必须有严格的适应证。宫内开放性手术能否让胎儿真正受益,母亲的风险如何权衡与评估是应用此项技术前应该明确的问题。胎儿脊髓脊膜膨出(meningomyelocele, MMC)的MOMS(management of myelomeningocele study)研究给出我们一些临床处理意见和思路,本文综述如下。

1 MMC 概况

胎儿脊髓脊膜膨出是先天性中枢神经系统最常见的畸形之一,是引起人类严重残疾的第二位常见先天缺陷。美国存活新生儿MMC发生率,2004~2006年的统计约为3.5/10 000^[1],与2003~2004年报道的3.39/10 000^[2]相近。脊柱裂患儿新生儿期存活率为53.5%,1岁存活率仅为23.3%^[3]。MMC的发病原因目前尚不清楚,流行病学研究表明是基因和环境因素的相互作用所致,是典型的多因素相互作用的结果。“二次打击”学说认为MMC病情的进展是由于原发性的胎儿先天性结构发育异常使得脊髓直接暴露在子宫环境中,受到羊水、直接创伤或流体压力的作用或者3个因素相互作用继发引起脊髓的损害。这一假说目前已经得到病理检查、超声监测胎儿肢体运动等许多观察研究结果的支持^[4,5]。对中枢神经系统畸形胎儿的预防和处理措施,首先是孕前及孕早期每天补充0.4 mg叶酸(对于有神经管缺陷家族史的孕妇每天补充4 mg叶酸),其次是母亲血清学甲胎蛋白的筛查^[6]及早、中孕期超声波对胎儿头颅和脊柱的详细筛查^[7]。

MMC患儿由于脊髓神经受损,可引起下肢的

运动和感觉障碍。此外,常见并发症还包括脑积水、Arnold-Chiari II畸形及脊髓栓系综合征等。85%的MMC患者合并脑积水^[8],80%的患者需要通过脑室-腹腔引流来缓解脑积水对脑组织的压迫,而且46%的患者会出现引流管放置相关的并发症^[9]。几乎所有的患者均伴有Arnold-Chiari II型畸形,临床表现为小脑蚓部沿枕骨大孔方向下移和疝入、髓质延长和扭结、颈髓和延髓的移位以及后颅窝池的闭塞等。后脑的下降引起脑干受压是MMC患儿死亡的主要原因。脊髓在暴露部位与周围组织发生粘连或固定,导致神经轴张力升高(脊髓栓系),可以在病情恶化时出现。手术治疗可防止部分患者神经功能的进一步损伤,但是相当多患者的神经功能损害已不可逆。英国圣乔治医院的一项单中心随访研究,调查1970~2011年41年间出生的120例脊柱裂患者(平均年龄20岁)的肾功能及死亡率,1.6%的患者发生肾功能严重损害或肾衰竭终末期,死亡率达4.4%^[10]。

由于MMC多伴随Arnold-Chiari II型畸形或者脑干功能障碍,死亡率仍高达35%,近14%的患者难以存活至5岁^[11]。存活者远期预后不良,多数遗留瘫痪、肠管障碍或肾功能障碍等后遗症,下肢残疾的严重程度取决于脊髓损伤的程度。MMC患儿的出生后治疗效果不理想。“二次打击”学说被认可,使得学者们已经将注意力由出生后治疗,转向了宫内早期干预和修复MMC,以期预防甚至逆转神经损伤,预防并发症的发生,从而提高MMC患儿的生存质量。

2 MOMS 研究介绍

为了更好地比较胎儿MMC宫内开放性手术修

* 通信作者:周祎, E-mail:zhouyifm@163.com

补治疗与出生后标准手术修复治疗的效果及预后,减少不同中心因操作的差异以及不同入选标准等造成的偏倚,美国国家卫生研究院(National Institutes of Health,NIH)发起一项多中心、前瞻性随机临床试验。第一例宫内开放性手术修复胎儿 MMC 始于1997年,NIH从2003~2010年间共募集了183例病例,随机分成2组分别进行宫内开放性手术和出生后手术修补,同时建立 MOMS 体系评估手术的安全性和有效性。本文着重于介绍 MMC 宫内开放性手术相关的手术程序及术后管理以及其与传统出生后手术修复的比较,具体病例入选标准及剔除标准请参考相关文献^[12]。

MMC 宫内开放性手术程序简述如下^[12]:术前通过产科超声检查、胎儿 MRI、超声心动图及孕妇体格检查和社会心理评估等充分评估胎儿及孕妇的状况,召集母胎医学专家及外科医生、神经外科专家、新生儿科专家及麻醉师会诊,与孕妇及家属充分沟通;术前给予头孢唑林 1 g 静脉使用及吲哚美辛 50 mg 口服,麻醉采用全麻结合硬膜外麻醉,硬膜外麻醉可用于术后镇痛;腹部切口采用下腹部低位横切口,然后取出妊娠子宫,体质指数(BMI) > 30 或既往有腹部纵切口者采用纵切口;通过超声定位胎儿和胎盘的位置后,由术者决定子宫切开部位,若是前壁胎盘,可取宫底或子宫后壁切口;切开子宫后,通过牵引缝线和子宫装订设备(可吸收的聚乙醇酸成分)固定子宫切口约 6~8 cm,超声引导下手动逐步将胎儿 MMC 患处暴露于子宫切口处,并固定;使用芬太尼(20 mcg/kg)和维库溴铵(0.2 mg/kg)肌内注射麻醉胎儿,以减少胎儿运动;手术过程中,持续超声心动图监测胎儿心功能;在放大镜下采用标准化方式缝合患处:分离神经板并回纳椎管内,使用硬脑膜覆盖后缝合(硬脑膜不够可用胶原基质代替),然后缝合皮肤(若皮肤不能完全缝合,可采用松弛缝合或用人造真皮代替);子宫分2层缝合,第一层缝合可吸收材料及子宫膜后,宫腔内注入混有 500 mg 青霉素或万古霉素的温乳酸钠林格氏液,直至羊水池深度在正常值范围,第二层采用边缘重叠缝合;最后按常规缝合方法缝合筋膜及皮肤。MMC 宫内开放性手术术后管理也很重要^[12]:子宫缝合后

即静脉点滴硫酸镁抑制宫缩至术后 48 小时;术后一天继续给予头孢唑林 1 g q 6 h,术后 24 小时内继续给予吲哚美辛 50 mg q 6 h,第 2 天起改为 25 mg q 6 h,需要每天超声心动图监测胎儿心脏功能,评估动脉导管是否收缩;口服硝苯地平 10~20 mg q 4~6 h 至妊娠 36⁺6 周。术后每周复诊 1 次,常规超声检查羊水量及胎盘胎膜情况;妊娠 25 周以后每次复诊均行生物物理评分评估胎儿状态,每月复查一次系统超声检查;其他的产科情况按产科常规处理,37 周时终止妊娠。

3 MOMS 临床研究与传统手术治疗比较

NIH 进行的临床随机试验^[12]追踪患儿术后 1 年的死亡率和脑室-腹腔引流率(第一疗效指标)、术后 30 个月的贝利精神发育指数及运动功能损害平面(第二疗效指标)和妊娠并发症、手术并发症以及新生儿的发病率和死亡率(次要疗效指标)。通过对比 2 组的第一疗效指标,发现产前手术组是产后手术组的 0.7 倍(68% VS 98%, $P < 0.001$),产前进行手术治疗降低了新生儿出生后 1 年的死亡率,产前手术组脑室-腹腔引流率明显较产后手术组降低(40% VS 82%, $P < 0.001$)。同时,通过出生后 30 个月的贝利精神及运动功能评分的评估,产前手术组明显优于产后手术组($P = 0.007$),产前手术组的患者独立行走的似然比明显高于出生后手术组($RR = 2.01, P = 0.01$)。

妊娠并发症、手术并发症以及新生儿的发病率和死亡率作为次要的评价指标来评估手术疗效及预后。产前手术治疗相关的妊娠及母亲并发症主要是子宫疤痕破裂、早产^[13]、胎膜早破、胎盘早剥、胎膜分离、羊水过少等。这些并发症在产前手术组更容易发生,产前手术组 2/3 的孕妇在分娩可见子宫裂痕或非薄的子宫疤痕,而且产前手术组平均分娩孕周为 34.1 周(13% 分娩孕周低于 30 周),相比产后手术组的 37.3 周(无 30 周前分娩)明显提前,可见产前手术组早产的风险明显提高($P < 0.001$)。产前手术组羊水过少、胎膜早破及产后出血的发生率分别是产后手术组的 5.47 倍(16% VS 3%, $P = 0.001$)、6.15 倍(36% VS 6%, $P < 0.001$)和 7.18

倍(7% VS 1%, $P=0.03$)。新生儿的发病的评估指标主要新生儿围产期死亡、出生体重、修补部位裂开、呼吸窘迫综合征及败血症等。通过比较发现 2 组之间没有明显的差异,但是产前手术组 21% 的患儿出现早产相关的新生儿呼吸窘迫综合征,是产后手术组的 3.32 倍($P=0.008$)。

通过综合地权衡 2 种手术的风险、并发症及预后,宫内开放性手术修补 MMC 在保护胎儿神经功能、逆转先天性后脑疝与脑积水的病理过程、降低分流依赖性脑积水的发生率及预防脊髓栓系综合征引起的神经功能损害等方面有重要作用。实施 MMC 宫内开放性手术的新生儿预后及生活质量优于产后干预。然而胎膜早破、早产、羊水过少、新生儿呼吸窘迫、败血症以及子宫破裂等并发症也明显增加。只有少数 MMC 胎儿适合行宫内开放性手术,实施 MMC 胎儿手术治疗必须严格把握好手术指证,充分告知各种治疗方案的利弊,结合孕妇及家属的意愿,做出优化选择;若要施行手术,必须在有充分胎儿手术经验的机构实行。

参 考 文 献

- [1] Parker SE, Mai CT, Candfield MA, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004—2006[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88: 1008-1016.
- [2] Boulet SL, Yang Q, Mai C, et al. Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008, 82: 527-532.
- [3] Kumar M, Sharma S, Bhagat M, et al. Postnatal outcome of congenital anomalies in low resource setting[J]. Prenat Diagn, 2013; 1-7. doi: 10.1002/pd.4179. [Epub ahead of print]
- [4] Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, et al. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele[J]. Pediatr Pathol Lab Med, 1996, 16: 701-712.
- [5] Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, et al. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta[J]. Early Hum Dev, 1997, 50: 27-37.
- [6] Weiss RR, Macri JN, Elligers K, et al. Amniotic fluid alpha-fetoprotein as a marker in prenatal diagnosis of neural tube defects[J]. Obstet Gynecol, 1976, 47: 148-151.
- [7] Hobbins JC. Diagnosis and management of neural-tube defects today[J]. N Engl J Med, 1991, 324: 690-691.
- [8] Dias MS, McLone DG. Hydrocephalus in the child with dysraphism[J]. Neurosurg Clin N Am, 1993, 4: 715-726.
- [9] Caldarelli M, Di Rocco C, La Marca F. Shunt complications in the first postoperative year in children with meningomyelocele[J]. Childs Nerv Syst, 1996, 12: 748-754.
- [10] Malakounides G, Lee F, Murphy F, et al. Single centre experience: Long term outcomes in spina bifida patients[J]. J Pediatr Urol, 2013. [Epub ahead of print].
- [11] Oakeshott P, Hunt GM. Long-term outcome in open spina bifida[J]. Br J Gen Pract, 2003, 53: 632-636.
- [12] Adzick NS, Thorm EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 993-1004.
- [13] Adzick NS. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future[J]. Semin Pediatr Surg, 2013, 22(1): 10-17.

编辑: 邹刚

(收稿日期: 2013-08-15)