

# 神经管缺陷的产前诊断及宫内治疗研究进展

王林琳 杜娟\*

(广西壮族自治区妇幼保健院,广西 南宁 530003)

【中图分类号】R714.53 【文献标识码】A

神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)是一种常见而严重的出生缺陷,往往由于孕3~4周的胎儿神经管闭合异常所导致<sup>[1]</sup>。神经管缺陷的3种主要类型为无脑儿、脊柱裂及脑膨出,其中无脑儿及脊柱裂最为常见。目前尽管拥有神经管缺陷的产前诊断方法,但美国每年仍有约3000名无脑儿及脊柱裂患儿出生;在中国则每年有8万~10万名患儿出生;世界范围内每年约20万名患儿出生<sup>[2-4]</sup>。本文将对神经管缺陷的血清学筛查、产前诊断及宫内治疗的研究进展作一综述。

## 1 神经管缺陷的产前筛查及产前诊断

甲胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)用于神经管缺陷的血清学筛查开始于20世纪70年代。1977年Wald等<sup>[5]</sup>报道孕16~18周母血清AFP $\geq 2.5$  MoM在无脑儿、开放性脊柱裂及正常胎儿之间的发生率分别为88%、79%及3%。在孕15~20周或22周,母血清AFP筛查NTD的敏感性为75.1%,特异性为97.7%<sup>[6]</sup>,筛查阳性率约为5%或更低,阳性预测价值为2%<sup>[7-9]</sup>。美国妇产科学会<sup>[4]</sup>推荐血清学AFP作为一种有效的筛查NTD的方法,应用于每一位中孕期的孕妇。但如孕妇由于染色体异常或其他基因病需要行羊水穿刺,可直接行羊水AFP检查。Reichler等<sup>[10]</sup>研究了529例血清AFP升高的孕妇,发现NTD的发生率在不同的AFP值之间也有所不同。血清AFP在2.5~2.9 MoM之间时,NTD发生率1.45%;AFP在3.0~3.9 MoM之间时,NTD发生率3.25%;AFP在4.0~4.9 MoM之间时,NTD发生率4.92%;AFP在5.0~5.9 MoM之间时,NTD发生率10.90%;AFP $\geq 7.0$  MoM时,

NTD发生率13.46%。因此,当孕妇血清AFP值大于2.0~2.5 MoM时,应进行遗传咨询及产前诊断。NTD的筛查程序<sup>[11]</sup>为:①血清学AFP $< 2.0$  MoM,不需要进一步检查。②血清AFP $> 2.0$  MoM,超声确定孕周。③若超声孕周与筛查孕周相差 $< 10$ 天,筛查结果仍为阳性;若超声孕周与筛查孕周相差 $\geq 10$ 天,需纠正血清AFP的MoM值,如纠正后仍 $> 2.0$  MoM,筛查结果为阳性。筛查阳性者需进行遗传咨询及进行Ⅱ级及以上的超声检查,同时告知孕妇羊水穿刺行羊水AFP检查的局限性及风险,由孕妇决定是否行羊水穿刺可。

羊水AFP升高同时乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE)阳性者,需考虑NTD诊断成立。Loft等<sup>[12]</sup>研究了9964例单胎孕妇,其中有6例无脑儿及18例开放性脊柱裂。用羊水AFP及乙酰胆碱酯酶的方法,对无脑儿及开放性脊柱裂的检出率达100%,羊水AFP的假阳性率0.08%,羊水乙酰胆碱酯酶的假阳性率0.22%。

有经验的超声医生通过超声诊断NTD是敏感且特异的<sup>[13-17]</sup>。由于超声设备的改进,及羊膜腔穿刺术带来的0.5%的流产率,对于血清AFP升高的孕妇已不需常规进行羊水检查。Hogge等<sup>[13]</sup>对225例血清AFP升高及NTD家族史的孕妇进行研究,对比了超声检查及羊水检查对NTD的诊断效果,认为单独超声检查即可发现所有的NTD。Nadel等<sup>[18]</sup>报道超声检查能全部诊断出脊柱裂、脑膜脑膨出、腹裂或脐膨出这几种导致血清AFP升高的畸形,因此,建议对于血清AFP升高的孕妇,首先应行Ⅱ级或以上超声检查,如超声未发现畸形,则胎儿相关畸形的可能性小,由孕妇充分了解羊水穿刺术的信息后自行决定是否行羊水检查。Norem

\* 通讯作者:杜娟, Email: wlclw@163.com

等<sup>[15]</sup>分析了189例NTD病例,其中102例NTD病例曾接受血清AFP检查,其中25例(25%)血清AFP无异常,包括15例脊柱裂、6例脑膨出、4例无脑儿。在186例产前诊断出NTD的病例中,115例(62%)是在例行超声检查中发现的,超声医生并不知道血清AFP结果;69例(37%)是由于血清AFP升高,在做系统彩超时发现的;2例(1%)是自然流产后对胎儿的检查中发现的。因此,作者得出结论,超声检查对于发现NTD更有帮助,对于检出脊柱裂的敏感性为93%,检出无脑儿的敏感性为100%,检出脑膨出的敏感性为94%,对于检出NTD的总体敏感性为96%。因此作者推荐超声检查也应作为NTD筛查的一部分。在一项对6501名接受羊膜腔穿刺的孕妇的研究中,Kooper等<sup>[17]</sup>发现在血清AFP未升高的人群中,27名孕妇(0.4%)羊水AFP升高,而其中2名孕妇产前诊断为NTD。而在血清AFP升高的人群中,2名孕妇(0.8%)羊水AFP升高,均被诊断为NTD。在已确诊NTD的55名孕妇中,44名(80%)孕妇羊水AFP升高。作者的结论是,尽管在肥胖及胎儿脊柱远离孕妇腹壁的孕妇中超声检查具有一定局限性,高质量的详细的超声检查发现NTD的准确率仍高于羊水AFP检查。

## 2 脊髓脊膜膨出的宫内治疗

脊髓脊膜膨出是目前惟一能够进行宫内治疗的神经管缺陷。对脊髓脊膜膨出的宫内治疗尚处于研究阶段,其远期治疗效果尚未能完全证实<sup>[9, 19, 20]</sup>。

### 2.1 二次打击学说

Heffez等<sup>[21]</sup>首次提出脊髓脊膜膨出发病的“双重打击假说”。首次打击为脊髓脊膜发育异常;二次打击为暴露的脊髓受到外界环境的影响,包括羊水的影响、接触子宫壁甚至产道挤压。因此,Heffez推测,在宫内进行手术可尽量少的避免脊髓受到二次打击,可能会减轻出生后的麻痹症状。在对8例患脊髓脊膜膨出的死胎的病理研究中,Hutchins等<sup>[22]</sup>发现背侧脊髓的损伤和破坏是在分娩过程中发生的。一项对10例孕19~23周的患脊髓脊膜膨出的人类胎儿的病理研究<sup>[23]</sup>也表明,由于不同的暴露位置,神经组织受到不同程度的物理损伤。而在脊膜中的神经组织也因为分娩而造成

新的损伤如出血、擦伤等。Drewek等<sup>[24]</sup>发现在约孕34周时,羊水对于神经组织具有毒性作用。

宫内手术理论上能减少对暴露的脊髓的二次打击,因此与出生后手术相比,宫内手术能减少对脊髓的损伤,改善预后。

### 2.2 以往对于脊髓脊膜膨出宫内治疗的经验

#### 2.2.1 缓解后脑疝及是否需要行脑室-腹腔分流术

在一项对29例脊髓脊膜膨出的病例进行宫内治疗的研究中,Bruner等<sup>[25]</sup>发现,与23例对照病例相比,宫内治疗可降低后脑疝的发生率(38%和95%; $P<0.01$ )以及需要分流术的脑积水的发生率(59%和91%; $P=0.01$ )。Tulipan等<sup>[26]</sup>发现,宫内治疗可缓解持续性的后脑疝。另一项对104例脊髓脊膜膨出及189例对照的研究<sup>[27]</sup>中表明,宫内治疗降低了依赖分流术的脑积水的发生率(54.8%和85.7%),但是,对于病变在L3以上部位的脊髓脊膜膨出者则不能达到这样的效果。而且,大于25周行宫内手术的病例与小于等于25周行宫内手术的病例相比,需要分流的脑积水的发生率升高(75%和44.1%)。

#### 2.2.2 下肢功能及膀胱功能

Tubbs等<sup>[28]</sup>发现与对照组相比,37例胸椎及腰椎病变病例宫内手术后的病例远端下肢功能没有明显改善。Johnson等<sup>[29]</sup>发现57%的病例通过宫内手术下肢功能有所改善,但该研究的纳入标准为手术前评估胎儿下肢活动正常者,且孕周 $\leq 26$ 周。Holzbeierlein等<sup>[30]</sup>随访了16例宫内手术病例,与未行宫内手术的病患相比,膀胱功能没有改善。Clayton DB等<sup>[31]</sup>研究了28例胎儿宫内手术病例,发现与出生后手术的病例相比,膀胱功能、泌尿系统手术率及尿动力学均无明显改善。

#### 2.2.3 神经系统发育预后

Johnson等<sup>[32]</sup>对30例宫内手术病例随访至2岁,评估其神经系统发育情况,67%的患儿认知、语言及社会交往能力正常,20%患儿上述能力发育轻度迟缓,13%患儿重度迟缓。

#### 2.2.4 围产期死亡及早产

对50例宫内手术病例的总结表明<sup>[29]</sup>,47例(94%)病例存活,平均分娩孕周为 $34^{+3}$ 周。

2.3 脊髓脊膜膨出宫内治疗的临床试验 (Management of Myelomeningocele Study, MOMS)<sup>[33]</sup> MOMS证实了宫内治疗与出生后手术治疗相比,预后有明显改善<sup>[34]</sup>。该试验对来自美国的3所医疗机构的183例脊髓脊膜膨出病例进行了宫内手术治疗,是一项随机、非盲、对照的临床试验。这3所医疗机构分别为费城儿童医院、Vanderbilt大学医学中心及California大学,该项试验由美国儿童健康及人类发展研究院发起并监督。其主要观察结局为出生后1年是否需行分流术,次要结局为神经系统功能、认知能力及宫内手术后的母体不良结局。研究过程中需记录宫内手术后脑疝缓解情况、后颅窝大小改变情况、出生后脊髓脊膜膨出患者行分流术的指征。纳入标准为在T1-S1并合并后脑疝的脊髓脊膜膨出,孕妇年龄>18岁,孕周在19~25<sup>+6</sup>周之间,胎儿染色体核型正常。孕妇被随机分配为以下2组:①在孕19~5<sup>+6</sup>周之间进行宫内治疗,37周胎肺成熟后行剖宫产;②未行宫内治疗,在37周胎肺成熟后行剖宫产,出生后新生儿手术治疗。主要方法:切开子宫,在不将胎儿取出子宫的情况下行修复手术,在脊髓脊膜膨出处使用水解明胶制成的补片修补缺损,术毕缝合子宫,并在严密监测下尽量延长孕周至37周。所使用的水解明胶补片在动物试验上已证实可很好地覆盖缺损并可在愈合过程中刺激周围组织生长覆盖缺损部位<sup>[35]</sup>。

MOMS的结果提示,①与对照组相比,出生后1年行脑室-腹腔分流术的几率明显下降(宫内手术组40%,出生后手术组82%, $P<0.001$ )。②出生后30个月评估神经运动功能有所改善,比如42%的宫内手术病例可独立行走,而出生后手术病例只有21%。③后脑疝的比例明显下降,未发生后脑疝的比例宫内治疗组为36%,出生后手术组为4%;严重后脑疝的发生率在宫内治疗组为6%,出生后手术组为22%, $P<0.001$ 。

宫内手术改善了患儿的部分预后,但也有其风险。比如以下风险发生率升高:胎膜早破(宫内治疗组46%,出生后治疗组8%, $P<0.001$ );羊水过少(21%和4%, $P<0.001$ );早产(79% vs 15%, $P<$

0.001),13%的宫内治疗病例分娩孕周<30周,宫内治疗组平均分娩孕周34.1周,出生后治疗组平均分娩孕周37.3周。宫内治疗组中大约1/4孕妇出现子宫壁变薄,10%孕妇出现子宫切口处分离,但没有一例出现子宫破裂。

2.4 胎儿镜宫内治疗脊髓脊膜膨出 欧洲的一些医疗机构曾尝试使用胎儿镜进行脊髓脊膜膨出的宫内修补术。而在进行了小范围的尝试后,发现这种方法的并发症较多<sup>[36,37]</sup>。与开放性的宫内手术相比,胎儿镜治疗的主要风险是死胎、胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、早产以及持续性的后脑疝。胎儿镜宫内手术的平均分娩孕周为28周,开放性宫内手术的平均分娩孕周为34~35周。胎儿镜手术组56%的病例发生羊水过少,而术后胎儿存活率仅为81%。

### 3 NTD的再发风险

只有5%的NTD病例有家族史,95%的NTD病例均为没有家族史的散发病例<sup>[38]</sup>。如前次妊娠为NTD,则再发风险较基础风险增高10倍;如前两次妊娠为NTD,再发风险增高20倍;如前三次妊娠为NTD,再发风险增高40倍<sup>[38]</sup>。除此之外,也应考虑染色体核型异常、高危因素、综合征及其他病因引起的NTD再发。Main等<sup>[39]</sup>报道了美国不同的人群中NTD的发生率,基础发生率:1.4/1000~1.6/1000活产儿;因高龄而行羊膜腔穿刺术的孕妇:1.5/1000~3.0/1000活产儿;糖尿病孕妇:20/1000活产儿;孕早期接受丙戊酸治疗的孕妇:10/1000~20/1000活产儿;有一个同胞兄弟姐妹为NTD:15/1000~30/1000活产儿;有2个同胞兄弟姐妹为NTD:57/1000活产儿;父母双方有一个为NTD:11/1000活产儿;有一个同父异母或同母异父的同胞兄弟姐妹为NTD:8/1000活产儿;嫡表/唐兄妹为NTD:10/1000活产儿;同胞患脊柱侧弯伴多发脊柱畸形:15/1000~30/1000活产儿;同胞患隐性脊柱闭合不全:15/1000~30/1000活产儿;同胞患骶部畸胎瘤或错构瘤: $\leq 15/1000\sim 30/1000$ 活产儿。

美国妇产科学会推荐<sup>[9]</sup>低风险孕妇每日叶酸摄入量为400 $\mu\text{g}$ 。高风险或既往NTD患儿生育史的

孕妇则需摄入叶酸 4mg/天。Stevenson 等<sup>[40]</sup>证实摄入叶酸将 NTD 的发生率从 1.89/1000 降至 0.95/1000 活产儿,且 113 例曾生育 NTD 的孕妇无一例再发。

综上所述,神经管缺陷是一种常见且严重的出生缺陷,需重视该病的产前筛查、产前诊断及预防。国外已有医疗机构开展对于神经管缺陷的宫内治疗,有一定的治疗效果,但仍需进一步评估。目前为止,对于该病的早发现、早诊断及尽早终止妊娠仍是主要的干预方法。

### 参 考 文 献

- [1] Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects [J]. *Epilepsia*,2003,44 Suppl 3:4-13.
- [2] CDC. Use of supplements containing folic acid among women of childbearing age-United States, 2007[J]. *MMWR*,2008,57(1):5-8.
- [3] Zhu L, Ling H. National Neural Tube Defects Prevention Program in China[J]. *Food Nutr Bull*,2008,29(2 Suppl): S196-S204.
- [4] CDC. Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron-worldwide, 2004 and 2007[J]. *MMWR*,2008,57(1):8-10.
- [5] Wald NJ, Cuckle H, Brock J H, et al. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects[J]. *Lancet*,1977,1(8026):1323-1332.
- [6] Wang ZP, Li H, Hao LZ, et al. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women; a meta-analysis [J]. *Prenat Diagn*,2009,29(10):960-965.
- [7] Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1989,161(2):291-297.
- [8] ACOG educational bulletin: Maternal serum screening. Number 228, September 1996 (replaces no. 154, April 1991). Committee on Educational Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists [J]. *Int J Gynaecol Obstet*,1996,55(3):299-308.
- [9] ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995)[J]. *Obstet Gynecol*,2003,102(2):417-427.
- [10] Reichler A, Hume RJ, Drugan A, et al. Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum alpha-fetoprotein[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1994,171(4):1052-1055.
- [11] Canick JA, Kellner LH, Bombard AT. Prenatal screening for open neural tube defects[J]. *Clin Lab Med*,2003,23(2):385-394.
- [12] Loft AG, Hogdall E, Larsen SO, et al. A comparison of amniotic fluid alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase in the prenatal diagnosis of open neural tube defects and anterior abdominal wall defects[J]. *Prenat Diagn*,1993,13(2):93-109.
- [13] Hogge WA, Thiagarajah S, Ferguson JN, et al. The role of ultrasonography and amniocentesis in the evaluation of pregnancies at risk for neural tube defects[J]. *Am J Obstet Gynecol*,1989,161(3):520-523, 523-524.
- [14] Mandruzzato GP, Fischer-Tamaro L, De Seta F, et al. Does amniotic fluid alpha-fetoprotein have diagnostic or prognostic value at the time of second midtrimester genetic amniocentesis? [J]. *Fetal Diagn Ther*,2002,17(3):147-152.
- [15] Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening [J]. *Obstet Gynecol*,2005,106(4):747-752.
- [16] Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, et al. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2006,195(6):1623-1628.
- [17] Kooper AJ, de Bruijn D, van Ravenwaaij-Arts CM, et al. Fetal anomaly scan potentially will replace routine AFAP assays for the detection of neural tube defects[J]. *Prenat Diagn*,2007,27(1):29-33.
- [18] Nadel AS, Green JK, Holmes LB, et al. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations[J]. *N Engl J Med*,1990,323(9):557-561.
- [19] Hirose S, Farmer DL. Fetal surgery for myelomeningocele [J]. *Clin Perinatol*,2009,36(2):431-438.
- [20] Sutton LN. Fetal surgery for neural tube defects[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2008,22(1):175-188.
- [21] Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, et al. The paralysis

- associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury [J]. *Neurosurgery*,1990,26(6):987-992.
- [22] 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(5):701-712.
- [23] Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. The spinal cord lesion in human fetuses with myelomeningocele: implications for fetal surgery[J]. *J Pediatr Surg*,1997,32(3):448-452.
- [24] Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, et al. Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord[J]. *Pediatr Neurosurg*,1997,27(4):190-193.
- [25] Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus[J]. *JAMA*,1999,282(19):1819-1825.
- [26] Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M, et al. Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function[J]. *Pediatr Neurosurg*,1999,31(4):183-188.
- [27] Tulipan N, Sutton LN, Bruner JP, et al. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus [J]. *Pediatr Neurosurg*,2003,38(1):27-33.
- [28] Tubbs RS, Chambers MR, Smyth MD, et al. Late gestational intrauterine myelomeningocele repair does not improve lower extremity function [J]. *Pediatr Neurosurg*,2003,38(3):128-132.
- [29] Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, et al. Fetal myelomeningocele repair: short-term clinical outcomes[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2003,189(2):482-487.
- [30] Holzbeierlein J, Pope JI, Adams MC, et al. The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation[J]. *J Urol*,2000,164(4):1336-1339.
- [31] Clayton DB, Tanaka ST, Trusler L, et al. Long-term urological impact of fetal myelomeningocele closure [J]. *J Urol*,2011,186(4 Suppl):1581-1585.
- [32] Johnson MP, Gerdes M, Rintoul N, et al. Maternal-fetal surgery for myelomeningocele: neurodevelopmental outcomes at 2 years of age[J]. *Am J Obstet Gynecol*,2006,194(4):1145-1150, 1150-1152.
- [33] Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele[J]. *N Engl J Med*,2011,364(11):993-1004.
- [34] Scully SM, Mallon M, Kerr JC, et al. Fetal myelomeningocele repair: a new standard of care[J]. *AORN J*,2012,96(2):175-195.
- [35] Watanabe M, Li H, Roybal J, et al. A tissue engineering approach for prenatal closure of myelomeningocele: comparison of gelatin sponge and microsphere scaffolds and bioactive protein coatings[J]. *Tissue Eng Part A*,2011,17(7-8):1099-1110.
- [36] Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, et al. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function[J]. *Dev Med Child Neurol*,2012,54(1):15-22.
- [37] Kohl T, Gembruch U. Current status and prospects of fetoscopic surgery for spina bifida in human fetuses. Response to Fichter et al: Fetal spina bifida repair-current trends and prospects of intrauterine neurosurgery (Fetal Diagn Ther 2008;23:271-286) [J]. *Fetal Diagn Ther*,2008,24(3):318-320.
- [38] Aitken DA, Crossley JA. Neural tube defects/alpha-fetoprotein/Down's syndrome screening [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*,1997,9(2):113-120.
- [39] Main DM, Mennuti MT. Neural tube defects: issues in prenatal diagnosis and counselling [J]. *Obstet Gynecol*,1986,67(1):1-16.
- [40] Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States[J]. *Pediatrics*,2000,106(4):677-683.

编辑:郁君

(收稿日期:2013-01-27)