

- Neurology, 2005, 64(6):1020.
- [13] MacClellan LR, Giles W, Cole J, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study[J]. Stroke, 2007, 38(9):2438.
- [14] Tang CH, Wu CS, Lee TH, et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan[J]. Stroke, 2009, 40(4):1162.
- [15] Zhang X, Shu XO, Gao YT, et al. Pregnancy, Childrearing, and Risk of Stroke in Chinese Women[J]. Stroke, 2009, 40(8):2680.
- [16] 潘红星, 李瑛, 陈建锋, 等. 江苏省部分地区女性脑卒中发病与死亡监测[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(4):39.
- [17] Yang L, Kuper H, Sandin S, et al. Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women[J]. Stroke, 2009, 40(4):1050.
- [18] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis[J]. Menopause, 2006, 13(2):265.
- [19] Egidio JA, Alonso de Lecinana M. Peculiarities of stroke risk in women[J]. Cerebrovasc Dis, 2007, 24 Suppl 1: S76.
- [20] Carwile E, Wagner AK, Crago E, et al. Estrogen and stroke: a review of the current literature[J]. J Neurosci Nurs, 2009, 41(1):18.
- [21] Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women[J]. Stroke, 2008, 39(9):2439.
- [22] Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, et al. Stroke. Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women[J]. Stroke, 2005, 36(9):74.
- [23] He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked[J]. Circulation, 2008, 118(15):1535.
- [24] Kurth T, Everett BM, Buring JE, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women[J]. Neurology, 2007, 68(8):556.

(收稿日期:2009-07-22 修回日期:2009-08-16)

· 综 述 ·

脐动脉舒张末期血流缺失与围生期监护的研究进展

龙 馨 综述, 王雪燕 审校

(重庆市妇幼保健院产科 400010)

关键词: 脐动脉; 舒张末期血流缺失; 围产期监护

中图分类号: R714.7; R714.43

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)06-0743-03

如何及时发现胎儿宫内窘迫,一直是围生期监护研究的热点。脐动脉舒张末期血流的缺失(absent end-diastolic velocity, AEDV)或返流与不良围生儿结局密切相关,出现脐动脉 AEDV 或返流时,提示胎盘-胎儿循环不良,高危妊娠围生儿死亡率及发病率增高。利用多普勒超声检测胎儿脐动脉 AEDV,具有操作方便、对胎儿无损害等特点,是围生期监护的一种有效方法。本文就脐动脉 AEDV 与围生期监护的研究进展作一综述,探讨脐动脉 AEDV 病因、病理、治疗方案及与围生儿结局的关系,阐述测量脐动脉和大脑中动脉等血流参数对于衡量胎儿宫内情况及指导临床处理的重要作用。

1 脐动脉 AEDV 或返流

脐动脉 AEDV 或返流是脐动脉血流阻力异常增高的特有表现,某些病理情况致脐动脉的阻力增加,脐动脉就可能会出 AEDV。当脐动脉的阻力进一步增加,可能发生脐动脉舒张末期血流的返流(reversed end-diastolic velocity, REDV)。脐血循环中舒张期血流变化与绒毛血管的病理改变成比例,所以推测 AEDV 主要是由于胎盘的血管阻力增高所致。AEDV 与以胎盘微血管为病理改变基础的高危妊娠有关。妊娠 12 周以前,脐动脉舒张期血流的缺失是正常的,但到 14~16 周时,所有孕妇均应出现脐动脉舒张期血流,所以诊断 AEDV 的时间应为 14~16 周以后。

2 脐动脉 AEDV 监测的研究应用

AEDV 在妊娠中的发生率为 0.17%~1%,在 1 例高危妊娠中的发生率为 4%~7%。Chauhan 等^[1]对 50 例 AEDV 的孕妇进行研究后发现,在 50 例患者中合并胎儿宫内生长受限(fetal growth restriction, FGR)者占 74%,合并妊娠期高血压者占

54%,合并双胎者占 26%,合并羊水过少者占 16%,合并妊娠期糖尿病患者占 14%,合并胎儿畸形者占 6%。

2.1 脐动脉 AEDV 病理分析

2.1.1 胎儿宫内生长受限 正常妊娠时,随着孕周的延长,胎盘体积不断增大,其内的胎盘绒毛分支及绒毛血管逐渐增多成熟,脐动脉各项测值也逐渐下降,表明胎盘血流阻力随着孕周增大而不断降低,血流量逐渐增大,以维持胎盘正常血液灌注量,保证胎儿正常的血液供应,保证胎儿的正常生长发育。某些病理情况下,脐动脉各项测值增高,远端血管床阻力大,血流量少,所属器官血液灌注量减少,进而影响胎儿的生长发育。当出现脐动脉 AEDV 时,胎儿的生长发育严重受限。

Malhotra 等^[2]研究发现, AEDV 与 FGR 和不良妊娠结局之间有显著的联系。予超声多普勒监测 70 例 FGR 孕妇胎儿脐血流, 35 例出现了 AEDV 或 REDV。AEDV 或 REDV 组较正常脐血流组分娩孕周、新生儿体质量、围生儿死亡率及患病率有明显差异。且 REDV 较 AEDV 有更高的围生儿死亡率及患病率。

Yildirim 等^[3]对 300 例 FGR 孕妇脐血流进行了研究,有脐动脉舒张期血流组 137 例, AEDV 或 REDV 组 163 例。AEDV 或 REDV 组围生儿死亡率、患病率以及进入新生儿监护病房率明显增高,但呼吸窘迫综合征、败血症、坏死性肠炎较对照组低,差异无统计学意义($P > 0.05$)。考虑原因为 AEDV 组的胎儿宫内窘迫,会增加胎儿的儿茶酚胺、糖皮质激素、甲状腺素的分泌,而这些激素可以促进胎肺的成熟。所以,推测 AEDV 患者的胎儿若代偿力好,可以在发生胎儿宫内窘迫时,达到能产生足够的儿茶酚胺和一种对激素的反应(糖皮质激素和

甲状腺素)而诱发肺成熟。从长远来看,这就减少了呼吸窘迫综合征的严重程度。FGR 胎儿若出现脐动脉 AEDV 时出生后常伴有小头畸形、智力发育的长期损害和部分神经发育的延迟。

2.1.2 妊娠期高血压 (hypertensive disorder complicating pregnancy, HDPC) HDPC 是引起孕产妇围生期死亡和发病的主要原因。因此,寻找一种灵敏的检查方法是必要的。脐动脉血流参数能反映胎盘血管的改变,其变化与胎盘微血管解剖有内在的联系,能较正确地反映胎盘的灌注情况。Arauz 等^[4]研究 43 例 27~33 周妊娠的重度子痫前期病例,发现异常脐动脉多普勒波形与不良围生期结局密切相关。搏动指数异常者与正常者相比,新生儿出生体质量较低(1 174 g 比 1 728 g),5 min 之内 Apgar 评分较低,进入新生儿重症监护病房率增高(86.4%比 43%),新生儿发病率明显增高。正常多普勒波形者没有围生儿死亡。异常多普勒波形者共 22 例,其中 6 例围生儿死亡。舒张末期血流正向发生 13 例,其中死亡 2 例(15%);AEDV 7 例,死亡 2 例(28%),REDV 2 例均死亡(100%)。脐动脉多普勒波形是一项强有力的预测围生儿死亡率的监测手段。

Li 等^[5]监测了 570 例子痫前期的脐动脉血流和子宫动脉血流,发现只有 1/3 的子痫前期病例晚孕时出现子宫动脉血流阻力增加。但子宫动脉血流阻力增加频率远高于脐动脉血流增加频率,子宫动脉血流阻力增加与不良妊娠结局密切相关。

2.1.3 双胎输血综合征 (twin-twintrans fusion syndrome, TTTS) TTTS 可以导致严重的生长不均衡、水肿和胎儿死亡。如果这种情况出现在妊娠 26 周前,双胎的病死率为 60%~100%。存活者有很高的神经系统损伤的概率。双胎输血综合征的分级有赖于超声多普勒的发现,根据疾病的不同阶段采取适当的治疗手段。以下几种情况如有一种存在即被认为是严重的多普勒血流异常:(1)脐动脉舒张期血流缺失或返流;(2)胎儿静脉导管血流倒流;(3)脐静脉异常搏动征。患有双胎输血综合征的胎儿的多普勒频谱的收缩期峰值与舒张末期流速之比(S/D)比值和搏动指数(pulsatility index, PI)明显高于正常的胎儿。脐动脉的 S/D 值及 PI 是监测双胎输血综合征的重要指标之一。

双胎输血综合征的胎儿在进行激光血管吻合术后,若出现脐动脉 AEDV 是发生胎儿宫内死亡的危险因素。Kontopoulos 等^[6]选择了 401 例已进行了激光血管吻合术的双胎输血病例,其中有 127 例发生了脐动脉 AEDV。研究 AEDV 出现的时间占整个胎儿心动周期的比率,以百分比的形式表示,可预测 TTTS 进行激光血管吻合术后胎儿死亡。回归分析表明 AEDV 百分率与胎儿死亡显著相关,而不是吻合数量,胎盘位置。AEDV>30%胎儿死亡的概率增加了 4.3 倍。AEDV 百分率是评估 TTTS 的新型多普勒参数,比单一 AEDV 的出现与否更能反映胎儿死亡的危险性。

2.1.4 胎儿畸形 Berg 等^[7]研究分析了 614 例高危妊娠者孕 10~14 周的脐动脉血流与胎儿的特点。结果其中 331 例(53.9%)出现 AEDV,5 例(0.8%)出现 REDV。发现胎儿畸形如下:3 例法洛氏四联症,1 例室间隔缺损,2 例静脉导管未闭,3 例 18 三体,1 例 13 三体。AEDV 患者的胎儿染色体异常和先天性心脏病发病率极高,AEDV 提示不良的妊娠结局。AEDV 多见于胎儿先天型畸形,因此发现 AEDV 应该仔细观察胎儿各脏器有无畸形。

2.2 胎儿血流重新分布 在胎儿缺氧时,氧分压下降到一定水平,胎儿血液灌流出现重新分配^[8],外周血管收缩,脑、心脏等重要器官血管扩张,脑血流阻力减低,血流量增加,称为“脑保护效应”。但当严重缺氧,新陈代谢紊乱,大脑水肿时,脑血管代偿性舒张的机制丧失。这些变化只有通过反复的大脑

中动脉阻力监测分辨。正常妊娠时胎儿右心功能占优势。当各种高危因素引起胎盘病变、宫内慢性缺氧时,多普勒超声可发现脐血流阻力增加,大脑中动脉阻力正常或下降,并出现肺动脉收缩、右心输出量下降等表现;当脐动脉阻力指数进一步增加,而大脑中动脉阻力明显下降或上升时,多伴随左心功能减退。当大脑中动脉达到最大舒张,PI 最低时,胎心变异开始减少,右心输出量减少,但没有主动脉血液动力学及左心输出量的改变明显,提示心脏还可能耐受这种缺氧程度,大脑中动脉舒张期缺失是胎儿危险的信号,当 PI 增高,胎心变异可进一步减少甚至消失,胎心率减慢,表明不仅是右心功能受损,还出现了左心输出量减少。Figueroa 等^[9]把重度 FGR 胎儿血流动力学改变分为 4 个阶段,第 1 阶段:脐动脉 PI>2 sd 或 AEDV;第 2 阶段:大脑中动脉 PI 值异常;第 3 阶段:REDV;第 4 阶段:静脉导管血流缺失或返流。

Picconi 等^[10]研究分析了 19 例严重 FGR 胎儿静脉导管的多普勒波形。在这 19 例中静脉导管舒张末期血流返流(ductus venosus reversed velocity, DVRV)从间断性到持续性经历了 2~57 d,平均 13 d,持续性 DVRV 到终止妊娠或胎儿死亡经历了 1~23 d,平均 7 d。表明舒张末期血流从正向到缺失或返流,以及 REDV 从间断性到持续性都存在一个过渡阶段。

2.3 脐动脉 AEDV 治疗 目前对 AEDV 还缺乏特异性的治疗。主要是进行支持、对症处理。首先,休息和进行严密的胎儿监护。一旦发现 AEDV 就应入院治疗,进行适当的休息和吸氧(面罩给 60%氧)。因为发现 AEDV 就预示着胎儿有不良的妊娠结局,从发现 AEDV 到胎儿宫内窘迫或发生胎儿死亡的时间间隔短,所以胎儿监护对这些高危妊娠的孕妇尤为重要。其次是进行药物治疗。Miller 等^[11]研究发现产前糖皮质激素的应用可以改变 FGR 胎儿血管张力,提高胎儿心血管功能,降低胎儿脑损伤。Nozaki 等^[12]研究发现倍他米松的应用可以改变 AEDV 胎儿血流动力学的变化,并提出治疗方案:倍他米松 11.4 mg 肌肉注射,每天 1 次,连用 2 次,可重复用药。用药后每天进行 B 超检查,结果发现,32 例患者中 29 例(90.6%)在倍他米松应用后的 24 h 内即出现了脐动脉 PI 降低,这个改变可持续 48 h,22 例患者(68.7%)恢复了舒张期血流,但这种变化是一过性的。

2.4 围生期监护 AEDV 本身就提示胎儿在宫内处于一种缺氧状态,所以严密的产前监护至关重要。首先,对 AEDV 的患者应该每日行生物物理评分(biophysical profile scores, BPP)以了解胎儿宫内情况。AEDV 的出现是在胎儿监护发生改变以前就有的,AEDV 对于预测胎儿宫内窘迫比无应激试验(NST)具有更高的敏感度。如果将 AEDV 和羊水量结合起来,则大大提高了其敏感度(可达 100%)和特异度,阳性预测值可达 91%。比 NST(35%)高得多。有 80%的 AEDV 患者可出现异常的 NST,60%的患者可出现 BPP<6 分。从 AEDV 到异常的 NST、BPP 之间的时间间隔为 3~25 d,从检查出 AEDV 到胎儿死亡之间的时间间隔为 3~11 周,平均为 5.15 周。所以在发现 AEDV 后,应注意 BPP 以及羊水量。其次就是彩色多普勒检测脐动脉、胸主动脉以及大脑中动脉的血流情况。Francisco 等^[13]指出胎儿静脉导管 PI 值越高,则新生儿出生时脐静脉 pH 值越低。监测胎儿静脉导管 PI 值可预测胎儿酸中毒。

3 最佳分娩时机

是否终止妊娠应依据孕周和临床对胎儿宫内情况进行综合考虑,仔细权衡利弊再做出决定。对于生长受限的胎儿,观察到脐动脉 AEDV 就是终止妊娠的指征。如出现大脑中动脉 PI 值升高或左心输出量的显著减少后再终止妊娠,则围生儿的发病率和死亡率可能明显升高。如反复出现 AEDV,多项

指标均提示胎儿窘迫而经治疗不见缓解者,且能除外胎儿畸形具备体外生存能力者应立即终止妊娠,使胎儿摆脱不良宫内环境,进行体外治疗。若孕周尚小,体外生存能力差,应予积极宫内治疗,定期复查 NST、BPP、动态监测脐动脉、胸主动脉以及大脑中动脉的血流情况。如经母体的胎儿治疗效果很不理想,表明胎儿胎盘循环严重不良。当胎儿血流重新分布时,大脑中动脉 PI 值显著下降则提示胎儿由代偿转为失代偿,设想是否可以将多普勒观察到大脑中动脉 PI 值显著下降作为立即终止妊娠的指征。

由于 AEDV 本身就提示胎儿缺氧,目前普遍支持采用剖宫产结束妊娠。Lubchich 和 Babazhanova^[14] 将 58 例 AEDV 孕妇按其分娩方式分为两组,剖宫产组 32 例,阴道分娩组 26 例。剖宫产组围生儿死亡率比阴道分娩组低 2 倍,进入新生儿监护病房的患儿数阴道分娩组比剖宫产组高 4 倍,表明剖宫产率与围生儿死亡率呈逆相关,所以推荐剖宫产为降低围生儿死亡率的分娩方式。

4 结 语

脐动脉 AEDV 或 REDV 与不良围生儿结局相关,特别是与 FGR、HDCP、TTTS、胎儿畸形密切相关,在最佳分娩时机上仍存在争议。关于 AEDV 的病因、病理、发病机制以及治疗方案,现在很多还处于猜测和经验性的治疗阶段,有待进一步探索。作者建议加强高危妊娠脐血流监测,重视监测、综合分析胎儿各主要动脉阻抗指数,比监测单一动脉更能全面地反映胎儿全身血流分布量的改变及判定宫内胎儿生长发育状况及围生儿结局。深入的研究和认识胎儿血流,对产科监护和围生期采取正确处理措施有重要的指导作用,对优生、优育具有重要的社会意义。

参考文献:

[1] Chauhan SP, Reynolds D, Cole J, et al. Absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery: outcome at a community hospital[J]. J Miss State Med Assoc, 2005, 46(6):163.
 [2] Malhotra N, Chanana C, Kumar S, et al. Comparison of perinatal outcome of growth-restricted fetuses with normal and abnormal umbilical artery Doppler waveforms [J]. Indian J Med Sci, 2006, 60(8):311.
 [3] Yildirim G, Turhan E, Aslan H, et al. Perinatal and neonatal outcomes of growth restricted fetuses with positive end diastolic and absent or reversed umbilical artery doppler waveforms[J]. Saudi Med J, 2008, 29(3):403.
 [4] Arauz J F, Leon J C, Velásquez PR, et al. Umbilical artery Doppler velocimetry and adverse perinatal outcome in severe pre-eclampsia[J]. Gynecol Obstet Mex, 2008, 76(8):

440.
 [5] Li H, Gudnason H, Olofsson P, et al. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25(5):459.
 [6] Kontopoulos EV, Quintero RA, Chmait RH, et al. Percent absent end-diastolic velocity in the umbilical artery waveform as a predictor of intrauterine fetal demise of the donor twin after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30(1):35.
 [7] Berg C, Thomsen Y, Geipel A, et al. Reversed end-diastolic flow in the umbilical artery at 10-14 weeks of gestation is associated with absent pulmonary valve syndrome [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30(3):254.
 [8] 龚庆华. 脐动脉血气分析对新生儿窒息诊断标准的探讨[J]. 重庆医学, 2009, (04)469.
 [9] Figueroa DH, Hernandez AE, Acosta RR, et al. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30(3):297.
 [10] Picconi JL, Hanif F, Drennan K, et al. The transitional phase of ductus venosus reversed flow in severely premature IUGR fetuses [J]. Am J Perinatol, 2008, 25(4):199.
 [11] Miller SL, Chai M, Loose J, et al. The effects of maternal betamethasone administration on the intrauterine growth-restricted fetus [J]. Endocrinology, 2007, 148(3):1288.
 [12] Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, et al. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009, 26(1):1.
 [13] Francisco R P, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries [J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(5):1042.
 [14] Lubchich A, Babazhanova SH. The effect of delivery method on perinatal outcomes in case of absence of end diastolic blood flow in fetal umbilical artery [J]. Georgian Med News, 2007, 151(10):23.

(收稿日期:2009-06-16 修回日期:2009-08-10)

• 综 述 •

感染与儿童白血病关系的研究进展

朱美君 综述,徐酉华 审校

(重庆医科大学附属儿童医院血液科 400014)

关键词:感染;儿童白血病

中图分类号:R733.7;R730.231

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)06-0745-03

白血病是造血系统的恶性增生性疾病,其特点是造血组织中某一血细胞系统过度增生,进入血流并浸润到各组织和器

官,从而引起一系列临床表现^[1]。在我国,白血病是儿童最常见的恶性肿瘤。<10 岁小儿白血病发病率为 3/10 万~4/10