

3 例不明原因贫血胎儿宫内输血治疗疗效分析

熊盈 吴菁* 赵馨 何薇 王逾男

(广东省妇幼保健院 产前诊断中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 探讨宫内输血在不明原因贫血胎儿中的应用价值。**方法** 对不明原因出现贫血的 3 例胎儿进行对症的宫内输血治疗, 监测胎儿大脑中动脉峰值流速(MCA-PSV)、胎儿血红蛋白浓度、红细胞比容等指标, 评估宫内输血在不明原因贫血胎儿中的治疗效果。**结果** 3 例贫血胎儿经过治疗, 贫血情况均得到改善, 病例 1 和病例 2 均顺利妊娠至足月分娩, 病例 3 在术后第 3 天孕妇突发急性的肝功能、肾功能、凝血功能等多系统损伤, 于孕 33⁺ 周早产剖宫产 1 男婴, 新生儿因早产并发症住院治疗 1 月后出院。3 例贫血胎儿随访至出生后 1~1.5 岁, 发育情况与同龄儿相符。**结论** 对于不明原因的严重贫血胎儿, 若孕妇及家属保留意愿强烈, 可考虑行宫内输血对症处理。

【关键词】 胎儿贫血; 宫内输血

【中图分类号】 R714.54 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To discuss the value of intrauterine blood transfusion in fetuses with unexplained anemia. **Method** We applied intrauterine blood transfusion on 3 fetuses with unexplained anemia and monitored the peak velocity of middle cerebral artery (MCA-PSV), fetal hemoglobin concentration, hematocrit and other indicators to evaluate the therapeutic effect. **Results** 3 cases were improved after the treatments. Case 1 and 2 delivered at term successfully, however, Case 3 suffered from multi-organ abnormalities on the third day after surgery so that the baby was born at 33⁺ weeks of gestation. The newborn was hospitalized for complications of preterm birth and was discharged after 1 month. Three anemia fetuses were followed up from 1 year to 1.5 year after birth, whose development was normal. **Conclusions** For unexplained fetuses with severe anemia, if the parents have strong willingness to reserve then, intrauterine blood transfusion should be considered.

【Key words】 fetal anemia; in intrauterine blood transfusion

胎儿贫血是常见影响胎儿生长发育的疾病, 严重时会引起胎儿水肿甚至围产期死亡。引起胎儿贫血的原因多样, 包括免疫性、非免疫性和其他方面因素。免疫性贫血最常见的原因是红细胞同种免疫性溶血, 包括有母儿 ABO、Rh、MN 血型不合等; 非免疫性的病因包括感染(细小病毒、巨细胞病毒、梅毒等)、遗传性疾病(如 α 地中海贫血、溶酶体贮积症、单纯红细胞再生障碍综合征等)、胎母输血综合征、

双胎输血综合征、胎儿/胎盘肿瘤等。然而, 很多的胎儿贫血原因是不明确的。宫内输血至今已有 50 多年历史, 是纠正胎儿贫血的有效治疗手段, 目前该治疗已经在有经验的产前诊断中心较为普遍地应用。考虑到病因与疾病的预后密不可分, 宫内输血应用的指征主要为红细胞同种免疫性溶血、胎儿宫内感染和复杂双胎妊娠并发症等明确病因的情况。对于病因不明而孕妇及家属治疗意愿很强烈的部分贫血胎儿, 在充分沟通的情况下我中心可进行经验性宫内输血治疗, 本文将 3 例不明原因贫血胎儿的治疗经验进行总结。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.03.002

* 通讯作者: 吴菁, E-mail: 13602402351@126.com

广东省医学科学技术研究基金项目(A2018260)

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例1 孕妇23岁,G3P0,无不良孕产史及不良家族史。孕期外院不规律产检,孕28周外院超声发现胎儿少量心包积液,孕33⁺周广东省妇幼保健院超声提示:胎儿生长径线基本同孕周,胎儿心包积液,心胸比例增大(0.62),胎儿腹腔积液,胎儿大脑中动脉峰值流速 MCV-PSV 增高(66cm/s)。完善检查,孕妇平均红细胞体积(MCV)92fl,血型为O型Rh阳性,未检出抗红细胞不规则抗体,B19 IgM(-),梅毒乙肝艾滋丙肝(-),丈夫 MCV86fl,血型O型Rh阳性。予经皮脐静脉穿刺术,抽取脐血送胎儿染色体核型、染色体微阵列分析、QF-PCR、血常规、TORCH-IgM及羊水巨细胞-PCR等检查。脐静脉血常规提示胎儿 Hb61g/L,红细胞压积(HCT)0.19,QF-PCR(-),TORCH-IgM(-),羊水CMV-PCR(-),脐血染色体核型及染色体微阵列分析结果未见异常。

1.1.2 病例2 孕妇30岁,G3P1,2014年顺产1男婴,体健;2015年孕5月因“胎儿心脏增大、腹腔积液”引产1次。本孕期本院孕26周超声提示:胎儿生长径线基本同孕周,胎儿三尖瓣轻度反流(反流面积0.32cm²),胎儿心胸横径比增大(0.63),胎儿腹腔积液(18mm×5mm),胎盘增厚,胎儿大脑中动脉峰值流速增加(59cm/s)。完善检查,孕妇 MCV86fl,血型为O型Rh阳性,未检出抗红细胞不规则抗体,B19 IgM(-),梅毒乙肝艾滋丙肝(-),丈夫 MCV92.2fl,血型O型Rh阳性。予经皮脐静脉穿刺术,抽取脐血送胎儿染色体核型、染色体微阵列分析、医学外显子测序、QF-PCR、血常规、TORCH-IgM,羊水巨细胞-PCR等检查。脐静脉血常规提示胎儿 Hb35g/L,HCT0.10,QF-PCR(-),TORCH-IgM(-),羊水CMV-PCR(-),脐血染色体核型、染色体微阵列分析及医学外显子测序结果未见异常。

1.1.3 病例3 孕妇23岁,G2PO0,无不良孕产史及不良家族史。孕期外院产检,因“孕32⁺周,超声发现胎儿水肿2天”转入本院,孕33周本院复查Ⅲ

级超声:胎儿生长径线基本同孕周,胎儿腹腔积液(62mm×91mm),胎儿心胸横径比增大(0.62),胎儿大脑中动脉峰值流速 MCV-PSV 增高(91cm/s),胎盘增厚(最厚处103mm)。完善检查,孕妇 MCV85fl,血型为AB型Rh阳性,未检出抗红细胞不规则抗体,B19 IgM(-),梅毒乙肝艾滋丙肝(-),丈夫 MCV93fl,血型O型Rh阳性。予经皮脐静脉穿刺术,抽取脐血送胎儿染色体核型、染色体微阵列分析、QF-PCR、血常规、TORCH-IgM,羊水巨细胞-PCR等检查。脐静脉血常规提示胎儿 Hb41g/L,HCT0.14,QF-PCR(-),TORCH-IgM(-),羊水CMV-PCR(-),脐血染色体核型、染色体微阵列分析结果未见异常。

1.2 治疗过程 反复告知孕妇及家属,根据目前已有检查结果,胎儿贫血原因不明确,即使经过对症处理,胎儿出生后依然可能结局不良,并详细告知了流产、早产、胎儿心率下降、胎死宫内、宫内感染等手术风险,孕妇及家属表示理解,强烈要求宫内输血治疗,并签署了知情同意书。

本文中3例均选择了供血血型为O型Rh阳性并与母血清交叉配型无凝集现象的洗涤红细胞。宫内输血全程在超声引导下进行,3例均选择胎盘脐蒂入口约近位置进针,进针位置相对固定,因此未对胎儿使用肌松药。3例均为1次进针,穿刺成功后吸取脐血0.5ml,快速进行血常规检查,根据胎儿脐血、血液制品的HCT以及胎儿估重,按照公式:输血量=[(HCT3-HCT1)÷(HCT2)]×胎儿估重(kg)×胎儿胎盘循环血量(150ml/kg)^[1](HCT1是输血前红细胞比容,HCT2为供血的红细胞压积,HCT3为拟达到的HCT值)计算输血量,以2~5ml/min缓慢输注。输血完毕后复抽出脐血0.5ml复查血常规。术中注意监测胎儿心率和胎动等一般情况,术后注意脐带有无渗血、有无血肿,复查胎儿 MCV-PSV,观察心胸比例、腹腔积液等其他指标有无好转。如果胎儿贫血严重或输血后病情变化不理想者,可于48~72小时内进行第二次输血。本文中病例1输血1次,病例2和病例3均输血2次,输血的具体情况详见表1。

表1 3例贫血胎儿输血过程

病例 (输血次数)	孕周 (周)	输血前			血液制品		输血量 (ml)	输血后		
		HCT	Hb(g/L)	MCV-PSV(cm/s)	HCT	Hb(g/L)		HCT	Hb(g/L)	MCV-PSV(cm/s)
病例1	33 ⁺	0.19	61	66	0.45	168	110	0.32	108	51
病例2(1)	27	0.10	35	59	0.31	100	60	0.27	97	30
病例2(2)	30	0.21	72	58	0.40	130	90	0.47	162	33
病例3(1)	33	0.14	39	91	0.37	116	120	0.28	89	57
病例3(2)	33 ⁺	0.29	86	75	0.40	121	90	0.39	115	60

2 结果

3例贫血胎儿经过宫内输血治疗后贫血情况均得到改善。

2.1 病例1于孕37⁺周足月剖宫产1男婴,出生体重2.93kg, Apgar评分9-10-10,新生儿于新生儿科住院观察4天后出院,定期于当地儿童保健科评估,目前出生1岁6月,发育情况与同龄儿持平。

2.2 病例2于孕39⁺周足月顺产1男婴,出生体重3.5kg, Apgar评分9-10-10,出生后于新生儿科住院输血1次,好转出院后定期当地儿童保健科随访评估,至今出生1年,发育情况与同龄儿持平。

2.3 病例3第二次宫内输血术后第三天孕妇突发急性的肝功能、肾功能、凝血功能等多器官异常,遂立即行剖宫产分娩一男婴。新生儿于孕33⁺周早产,出生体重2.83kg, Apgar评分8-9-10,因“新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿肺炎、新生儿低血糖、腹腔积液、鞘膜积液”等因素本院新生儿科住院1月后好转出院,随后当地医院定期复诊观察,目前出生1年,父母自述发育情况与同龄儿无明显差异。

3 讨论

1960年, Liley等人将经腹膜的宫内输血应用在红细胞同种免疫所致的贫血胎儿中, 1981年, Rodeck等人^[2]首次报道了经脐血管的宫内输血, 此后, 该项技术被广泛应用在贫血的胎儿中。胎儿疾病的原因是决定宫内治疗后预后的关键因素, 目前的宫内输血主要应用在红细胞同种免疫、B19病毒感染、胎母输血综合征、双胎输血综合征以及胎盘/胎儿肿瘤所致的胎儿贫血中。文献总结, 红细胞同种免疫所致贫血胎儿和B19病毒感染所致贫血胎儿在经过宫内输血治疗后存活率分别为80%~93.5%和66.7%~80.0%^[3, 4], 严重贫血所致的胎

儿围产期死亡率下降到10%以下。本文的这3例贫血胎儿, 虽然直至出生仍未能明确贫血原因, 但经过宫内输血治疗均顺利存活至今。

虽然宫内输血被认为是一种纠正胎儿贫血的安全手段, 但依然存在风险。术中或术后可能出现严重的并发症, 包括胎死宫内、早产、新生儿缺氧、新生儿死亡等。宫内输血后胎儿死亡可能是胎儿自身严重病情的结果, 也可能是侵入性宫内操作的直接并发症, 目前报道的与手术相关的胎儿丢失率0.9%~4.9%^[3], 高危因素有胎儿水肿、小孕周贫血、胎儿镇静失败、脐动脉穿刺和胎儿严重贫血等。术后胎膜早破、绒毛膜羊膜炎和宫内感染发生的几率相对较少, 与不同中心和不同术者的经验有关。在一项纳入589例胎儿共1678次宫内输血的研究中^[5], 胎儿存活率是93.4%, 其中约6.1%发生了胎膜早破、感染、急诊剖宫产和胎儿丢失等并发症。此外, 术中还可发生脐带血肿、脐带出血、脐动脉栓塞、胎儿心动过缓等并发症^[3, 6]。本文的病例1和病例2, 未发生严重并发症, 孕妇及胎儿均顺利至足月分娩。病例3术后突发急性的多器官异常, 经本院产科、内科、ICU以及产前诊断科多学科会诊后, 认为孕妇的临床表现符合以溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭为主要特征的溶血-尿毒综合征, 予血浆置换、抗感染、利尿等治疗后孕妇病情好转。溶血-尿毒综合征的发病诱因较复杂, 报道有妊娠合并高血压、妊娠合并贫血、死胎、胎盘早剥等^[7], 但由于孕妇及家属在病情好转后要求转院, 很遗憾未能最终明确诊断。后续随访了解到, 分娩半年后孕妇各项指标完全恢复正常。

除了术中和术后可能发生的并发症外, 胎儿出生后依然存在很多风险。贫血胎儿出生后, 近期内可能发生包括新生儿贫血、血小板减少、高胆红素血症等异常, 往往出生后仍需追加输血; 此外, 部分胎

儿还存在严重的远期并发症。美国母胎医学会临床指南^[8]中汇总了部分宫内输血后新生儿长期随访结局的文献,其中脑瘫的发生率为 0.0%~6.3%,听力损失发生率为 0.0%~7.8%,严重发育迟缓发生率为 0.0%~7.2%,中度发育迟缓发生率为 2.6%~8.6%。Wallace 等人^[9]也发现,胎儿贫血和宫内输血可影响胎儿心血管系统的发育,并且会潜在增加成人期心血管疾病的风险。本文的 3 例病例目前出生 1~1.5 岁,除病例 2 出生后因贫血输血 1 次外,其余情况与同孕龄出生同龄人无明显差别,暂未见明显发育异常,但随访时间还较短,后续我们将继续追踪。

我们的经验建议,对于不明原因的严重贫血胎儿,若孕妇及家属保留意愿强烈,可考虑行宫内输血对症处理。但鉴于病因在疾病预后判断中的关键作用以及宫内治疗本身的复杂性,输血前应尽可能告知疾病本身以及宫内治疗存在的风险,在孕妇及家属充分知情的情况下才考虑进行。在以后的工作中,我们将继续积累经验,希望能提供更多的临床依据。

参 考 文 献

- [1] 方群,许玉芳. 胎儿宫内输血及其进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2001,10:57-59.
- [2] Rodeck CH, Nicolaides KH, Warsof SL, et al. The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions[J]. Am J Obstet Gynecol, 1984, 150(6):

769-774.

- [3] Lindenburg ITM, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine Blood Transfusion: Current Indications and Associated Risks [J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 36(4):263-271.
- [4] Hellmund A, Geipel A, Berg C, et al. Early Intrauterine Transfusion in Fetuses with Severe Anemia Caused by Parvovirus B19 Infection[J]. Fetal Diagn Ther, 2018, 43(2):129-137.
- [5] Zwiers C, Lindenburg I, Klumper FJ, et al. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50(2):180-186.
- [6] Donepudi RV, Moise KJ. Intrauterine Transfusion Complicated by Umbilical Artery Thrombosis[J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2019, 2019:5952326.
- [7] 刘祉君,张惠民,查艳,等. 妇产科疾病中非典型溶血尿毒综合征 13 例临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(01):65-66.
- [8] Mari G, Norton ME, Stone J, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline # 8: The fetus at risk for anemia - diagnosis and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(6):697-710.
- [9] Wallace AH, Dalziel SR, Cowan BR, et al. Long-term cardiovascular outcome following fetal anaemia and intrauterine transfusion: a cohort study[J]. Arch Dis Child, 2017, 102(1):40-45.

(收稿日期:2019-07-30)

编辑:宋文颖