

胎母输血综合征的诊治

单 静, 贺 晶

(浙江大学医学院, 浙江 杭州 310029)

摘 要:胎母输血综合征是一种罕见疾病, 具有发病隐匿, 临床症状不典型的特点, 可导致胎儿贫血、水肿, 甚至胎死宫内, 临床上缺少特异性诊断方法, 产前诊断困难, 且临床上产科医生对该疾病的认识仍较局限。

关键词:胎母输血综合征; 贫血; 死胎; 围产结局

中图分类号: R714.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.08.015

文章编号: 1006-1959(2018)08-0046-03

Diagnosis and Treatment of Fetal Maternal Transfusion Syndrome

SHAN Jing, HE Jing

(Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310029, Zhejiang, China)

Abstract: Fetal maternal transfusion syndrome is a rare disease. It has the characteristics of insidious disease and atypical clinical symptoms, which can lead to fetal anemia, edema and even fetal death. There is a lack of specific diagnostic methods and difficult prenatal diagnosis, and the clinical obstetricians' understanding of the disease is still limited.

Key words: Fetal maternal transfusion syndrome; Anemia; Stillbirth; Perinatal outcome

胎母输血综合征(fetomaternal hemorrhage, FMH)是一种自然的将胎儿血液细胞转移到母体血液循环中的过程, 大部分患者无临床表现, 当失血达到一定量时可导致胎儿失血等一系列并发症的临床症候群出现^[1]。虽然早在 1948 年就有人提出了胎母输血综合征的假设, 但胎母输血综合征的诊断标准目前仍无统一规定。目前许多学者认为, 当胎儿失血量超过 30 ml 时, 可超出胎儿机体代偿能力出现一系列临床症状, 从而导致胎母输血综合征的发生, 此标准下 FMH 的发生率为 0.3%^[2]。此外, 也有文献表明可以用胎儿失血量占胎儿总血容量的比值来评估病情严重程度, 当这一比值超过 20% 时可使胎儿可出现临床症状, 超过这一数值即被诊断为 FMH^[3]。本文将针对这一主题进行综述, 为疾病诊断和管理提供依据。

1 发病机制

目前胎母输血综合征的发病机制尚不明确, 考虑和胎盘屏障损伤有关。当内外源性原因导致胎盘绒毛受损时, 胎儿血液可凭借脐动脉与绒毛间隙之间的压力差进入母体血液循环, 导致胎儿急性慢性失血, 出现一系列临床表现。导致导致胎盘屏障损伤的高危因素包括: 胎盘因素(胎盘早剥、前置胎盘)、医源性因素(羊膜腔穿刺、外倒转术、绒毛活检、剖宫产、脐静脉穿刺)、母体因素(子痫前期、自身免疫性疾病)、外伤等, 但临床上大部分胎盘绒毛损伤的原因

不明确^[4]。

2 临床表现

胎母输血综合征可发生在妊娠的各个时期, 大部分发生于妊娠晚期或产时。FMH 临床表现取决于出血的量和速度。慢性失血时, 胎儿机体可出现代偿, 能激活造血系统, 出现不同程度的胎儿贫血。当失血量较多时, 全身血液再分布, 胎儿出现水肿、心脏增大和胎儿宫内生长受限等表现。急性失血时, 胎儿出现急性缺氧, 表现为胎儿窘迫, 胎动减少或消失, 胎心监护曲线异常, 或死胎^[5]。一项对 120 例产前及产后 FMH 输血量超过 50 ml 的患者研究发现^[6], 患者临床表现有产时贫血(35.2%), 胎动减少或消失(26.8%), 胎死宫内(12.5%)、胎儿窘迫(6.6%)、胎儿生长受限(3.3%)、胎儿水肿(7.5%)、其他还有出现正弦曲线、心房颤动以及母体输血样反应。国内外很多 FMH 的案例报道, 也证实胎动减少是 FMH 患者最常见的临床表现。此外 FMH 可引起高达 12.5% 的死胎, O'LEARY^[6]等人分析了爱尔兰一家妇产科医院近 25 年各种原因导致的死胎病例, 结果发现其中胎母输血综合征导致的死胎占 4.1%(34/828), 并发现女性胎儿发生率显著高于男性胎儿 [(OR) 2.33, 95% (CI) 1.08-5.47, $P=0.02$], 多胎妊娠发生胎母输血综合征死胎的发生率是单胎妊娠的 6 倍 (OR 6.52, 95% CI 1.67-18.50, $P=0.005$)。

FMH 临床表现不典型, 大部分患者表现为胎动减少, 可引起胎儿严重不良结局, 因此当孕妇出现胎动减少、胎心监护异常尤其是正弦波时或 B 超发现胎儿水肿, 排除遗传相关疾病及免疫性水肿后, 要警

作者简介: 单静(1992.10-), 女, 河南夏邑县人, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 产科妊娠期肝内胆汁淤积症

通讯作者: 贺晶(1959.10-), 女, 浙江杭州人, 本科, 主任医师, 科主任, 研究方向: 妊娠期高血压疾病

惕胎母输血综合征的发生,需结合临床相关检查手段,明确诊断,尽早干预,较低不良妊娠结局的发生。

3 诊断方法

3.1 红细胞酸洗脱实验法简称 KB 试验,是目前应用最普遍的实验室检测方法。原理是:成人血红蛋白比胎儿血红蛋白抗酸能力更强,经酸性缓冲液洗脱后,胎儿红细胞被伊红染色,通过计数红染细胞可确定胎儿红细胞的比值。KB 实验阳性并不是 FMH 的特异性指标,在一些其他疾病如遗传性胎儿血红蛋白持续存在或特殊类型地中海贫血时,也会出现 KB 实验阳性^[7],因此 FMH 的诊断需结合临床表现及其他辅助。

3.2 检测母血中甲胎蛋白(AFP)排除可引起 AFP 升高的疾病后,母血 AFP 值异常增高与胎盘屏障完整性收到破坏有关^[8]。有文献报道正常孕妇血清中 AFP,最高不超过 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[9]。但 FMH 患者可高达 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上,分娩后会逐渐下降至正常。此外,刘莹^[10]等研究发现母血中胎儿有核红细胞(HbF)、甲胎蛋白(AFP)水平,在预测胎母输血综合征中具有良好的敏感性、特异性,两者联合检测高于两者单独检测,差异有统计学差异($P<0.05$)。

3.3 胎儿大脑中动脉超声检查与胎儿贫血存在相关性,当 MCA-PSV ≥ 1.5 MoM 时提示胎儿中重度贫血^[9]。M.SUETERS^[11]等报道了两例 FMH 的患者,MCA-PSV 远高于正常值,随后 K-B 实验证实为 FMH,行紧急剖宫产终止妊娠,胎儿出生后严重贫血貌,紧急输血后好转。Chi-Yuan Liao^[12]等报道的 1 例 FMH 患者,34 周因“胎动减少入院”,入院后监测胎心监护提示正弦波,MCA-PSV >1.5 MoM,建议终止妊娠,但患者拒绝。后出现胎心变异消失,行紧急剖宫产,胎儿出生后死亡。所以当胎儿已基本成熟,尤其是当 MCA-PSV >1.5 MoM 时,应立即终止妊娠。因此 MCA-PSV 可用于预测胎儿贫血、贫血严重程度及后续治疗均有指导意义。且该项检查为无创性操作,对母儿均无损伤,适合 FMH 的病情监测及治疗效果观察。

3.4 流式细胞仪是近年来采用的一种先进的检查方法 用特异性抗 HbF 抗体标记,定量分析母血中胎儿红细胞,可对每个细胞进行快速的定量分析和分类,且有高度的可重复性。比 KB 试验更准确更灵敏地计算出胎儿出血量。但需要专门的设备和技术人员,故临床应用受限

3.5 荧光标记技术 用预先荧光标记的抗体与母血

胎儿红细胞表面特定抗原结合而鉴别胎儿红细胞,准确率比 KB 试验明显提高,但费用高,临床应用受限。

虽然 FMH 的诊断方法有很多种,但目前国内外应用较多的仍为 K-B 实验,孕期可通过孕妇血清中 AFP 的水平来预测 FMH 的发生。一旦发现 AFP 异常增高,或出现胎动减少、监护异常等临床表现,立即行 K-B 检查明确诊断,通过监测胎儿大脑中动脉超声评估胎儿失血程度及宫内输血时间,及治疗效果的评估。

4 治疗

治疗方案取决于胎儿孕周及失血量。当胎儿被确诊为大量胎母输血综合时,产科医生必须在立即终止妊娠还是宫内输血之间做出选择。目前公认的治疗原则是,当胎儿近足月或出生后生存能力较强时,应首选终止妊娠。当胎儿为远离足月儿,出生后存活几率极低时,首选宫内输血,尽量延长孕周^[13]。

4.1 宫内输血治疗 宫内输血是宫内治疗的唯一手段,可改善胎儿贫血及水肿状况,适当延长孕周。当胎儿 MCA-PSV ≥ 1.5 MoM 或胎儿 Hb <0.65 MoM 或 Hct $<30\%$,建议胎儿宫内输血(IUT)治疗^[14],除非胎儿达到一定孕周,终止妊娠可获得更好的妊娠结局时可立即终止妊娠,必要时可重复 IUT。Lindenburg I^[15]等人认为,宫内输血是目前胎母输血综合征最成功的治疗手段,可延长孕周,提高胎儿出生后存活率 Chrystèle Rubod^[16]等人报道 1 例 FMH 患者,孕 28 周确诊,2 次 IUT 后,孕周延长 10 周,最终 38 周剖宫产分娩,出生后 5 d 及 1 月分别检测神经系统及颅脑超声均未见明显异常。但有文献报道,宫内输血可引起脑损伤。Sifakis O 等^[17]报道的 24 周诊断为 FMH 患者,连续宫内输血 8 次,每次输血后胎儿血红蛋白上升值均明显低于预期值,最终在 27 周出现缺血性脑损伤而胎死宫内。Lindenburg 等^[18]经过 2~16 年的随访观察,发现接受 IUT 治疗的贫血儿童中总的神经系统损害约占 4.8%(14/291)。但目前相关报道较少,IUT 和胎儿颅脑损伤的关系尚不明确,但胎儿宫内输血严重 FMH 的唯一治疗手段,可明显延长孕周,提高胎儿存活率,故宫内输血仍为宫内治疗的首选方案。

4.2 终止妊娠及出生后输血 目前关于何时终止妊娠国内外无统一标准,但多数学者认为当孕周 <32 周时,可考虑宫内输血,当输血后效果不佳时,应考虑促胎肺成熟后终止妊娠。当 >32 周时,出生后新生

儿生存能力较强,可首选终止妊娠^[6]。出生后治疗主要治疗方法为输血及补液支持治疗,可改善胎儿贫血及呼吸循环系统并发症。顾富贵^[9]等人曾治疗过的一例 FMH 患者,因胎动减少入院,入院后胎心监护提示正弦波,行紧急剖宫产终止妊娠,胎儿出生后严重贫血,予输血治疗后出院,随访 2 个月新生儿发育良好。M.SUETERS^[11]等报道了两例 FMH 的患者,孕妇均感胎动减少,大脑中动脉多普勒超声均提示 MCA-PSV 远高于正常值,K-B 实验诊断为大量 FMH,行紧急剖宫产终止妊娠,胎儿出生后严重贫血貌,紧急输血后好转,随访发现两新生儿均发育良好。

5 结论

胎母输血综合征发病隐匿,临床症状不典型,缺少特异性预测指标,无统一诊断标准,胎儿可出现严重并发症,甚至胎死宫内。一旦孕妇出现胎动减少、监护异常,需警惕 FNH 的发生。临床上对于重度 FMH,首选治疗方案是宫内输血治疗,但若胎儿已成熟,或终止妊娠后生存能力较强,可首选终止妊娠,出生后再行新生儿输血治疗纠正贫血。目前产科医生对胎母输血综合征的妊娠仍较局限,需加强对胎母输血综合征的临床研究,做到早发现、早诊断、早治疗,使围产儿不良妊娠结局发生率进一步降低。

参考文献:

- [1] Stefanovic V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management [J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2016, 28(2): 86.
- [2] Stroustrup A, Plafkin C, Savitz D A. Impact of physician awareness on diagnosis of fetomaternal hemorrhage [J]. *Neonatology*, 2014, 105(4): 250–255.
- [3] Bellussi F, Perolo A, Ghi T, et al. Diagnosis of Severe Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Cerebral Doppler: Case Series and Systematic Review [J]. *Fetal Diagnosis & Therapy*, 2017, 41(1): 1–7.
- [4] 褚艳侠, 孙统超, 尹丹. 胎母输血综合征的诊治 [J]. *中国继续医学教育*, 2015(32): 118–119.
- [5] Peng H H, Ng Z P, Tang Y H, et al. Term pregnancy with choriocarcinoma presenting as severe fetal anemia and postpartum hemorrhage [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2016, 55(3): 430–433.
- [6] O'Leary B D, Walsh C A, Fitzgerald J M, et al. The contribution of massive fetomaternal hemorrhage to antepartum stillbirth: a 25-year cross-sectional study [J]. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 2016, 94(12): 1354–1358.
- [7] Ravishankar S, Migliori A, Struminsky J, et al. Placental findings in fetal-maternal hemorrhage in livebirth and stillbirth [J]. *Pathology – Research and Practice*, 2017, 213(4): 301–304.
- [8] Bellussi F, Perolo A, Ghi T, et al. OP08.03: Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage: personal experience and systematic review [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2015, 44(S1): 84–85.
- [9] 何亚萍, 乔国显, 轩维清. 妊娠妇女血清中甲胎蛋白在不同孕周的发展过程及意义 [J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(3): 567–567.
- [10] 刘莹. 联合检测母血 HbF、AFP 值在预测胎母输血综合征中的应用价值 [J]. *中国医学创新*, 2017, 14(13): 44–48.
- [11] Sueters M, Arabin B, Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2003, 22(2): 186–189.
- [12] Liao C Y, Liao L P. Limitations of ultrasound for the diagnosis of fetomaternal hemorrhage: report of a fatal case [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2015, 54(1): 95–98.
- [13] Stefanovic V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management [J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2016, 28(2): 86.
- [14] Norton M E, Chauhan S P, Dashe J S. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis [J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2014, 212(2): 127–139.
- [15] Lindenburg I T, van Kamp I L, Oepkes D. Intrauterine Blood Transfusion: Current Indications and Associated Risks [J]. *Fetal Diagnosis & Therapy*, 2014, 36(4): 263–271.
- [16] Hu M, Sabelman E E, Tsai C, et al. Successful in utero treatment of chronic and massive fetomaternal hemorrhage with fetal hydrops [J]. *Fetal Diagnosis & Therapy*, 2006, 21(5): 410–413.
- [17] Sifakis S, Koukoura O, Konstantinidou A E, et al. Sonographic findings in severe fetomaternal transfusion [J]. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2010, 281(2): 241–245.
- [18] Lindenburg I T, van Klink J M, Smits-Wintjens V E, et al. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2013, 33(9): 815–22.
- [19] 顾富贵, 陈继明, 刘鹤莺, 等. 胎母输血综合征一例 [J]. *中华产科学急救电子杂志*, 2016, 5(1): 58–59.

收稿日期: 2017-12-25; 修回日期: 2018-1-3

编辑/李桦