

综述

胎肺成熟预测技术的研究进展[▲]

宋良¹ 庞丽红²

(1 广西壮族自治区妇幼保健院产科,南宁市 530021,电子邮箱:songxie2001@163.com;

2 广西医科大学第一附属医院产前诊断及遗传疾病诊断科,南宁市 530021)

【提要】 胎肺不成熟所致的新生儿呼吸窘迫综合征,是导致早产儿死亡的主要原因之一。准确评估胎肺成熟度可指导临床选择更为合适的分娩时间,有助于降低早产儿病死率,具有重要临床意义。近几十年,已出现了多种预测胎肺成熟度的技术。本文主要就羊水生化检测及超声检测技术预测胎肺成熟度的研究进展进行综述。

【关键词】 胎肺成熟;羊水生化;超声检测;预测;综述

【中图分类号】 R 722.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2021)09-1141-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.09.24

近年来,我国的早产率大于10%,其中多胎妊娠的早产率更是高达50%以上^[1]。早产是我国新生儿病、死的主因,其中胎肺不成熟导致的新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是早产儿死亡的主要原因之一^[2]。对于须提前终止妊娠的高危孕妇,产科医师应选择恰当的分娩时机以尽量避免NRDS的发生,因此,胎肺成熟度仍是产科医师做分娩决策时的一个重要参考依据。自1971年首次提出预测胎肺成熟度的技术后,逐步出现了多种评估胎肺成熟度的检测技术。目前,评估胎肺成熟的检测技术分为两大类:一类通过检测羊水中胎肺表面活性物质含量或活性程度进行评估,另一类主要通过以超声为主的影像学技术检查胎肺组织发育、肺血流情况进行评估。现就羊水生化检查及超声检查这两类预测技术的研究进展做一综述。

1 羊水生化检查预测胎肺成熟技术

胎肺表面活性物质是一种由脂质、蛋白、碳水化合物组成的复合体,其中磷脂是最主要的成分,包括卵磷脂、鞘磷脂等,其含量决定了胎肺的成熟程度。因此,检测羊水中表面活性物质尤其是磷脂的水平,可预测胎肺成熟情况。

1.1 羊水卵磷脂/鞘磷脂比值 妊娠35周后羊水的卵磷脂含量迅速增加,而鞘磷脂含量平稳但略有下降,基于此,Gluck等^[3]使用薄层层析技术(thin-layer chromatography, TLC)检测羊水中卵磷脂/鞘磷脂(lecithos/sphingomyelin, L/S)比值,并认为该比值 ≥ 2 时说明胎肺已成熟。该方法一直被作为检测胎肺成

熟度的金标准,但TCL检测过程极为烦琐、耗时,且对技术专业知识的较高要求,分析精准度差,结果判定具有主观性,导致其临床应用受限。因此,有学者尝试采用其他方法检测L/S比值。Kwak等^[4]分别采用液相色谱-串联质谱法、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法检测L/S值,结果显示两种方法分别检测的L/S比值与TLC测定结果的一致性达100%;液相色谱-串联质谱检测中L/S=10.0时,以及基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱检测中L/S=9.0时,对胎肺成熟的预测效能与TCL检测L/S=2时的预测效果大致相当。Cao等^[5]使用液相色谱-高分辨串联质谱法检测羊水L/S比值,以10.0为截断值预测胎肺成熟度,其敏感性为91%,特异性为100%。与TCL比较,这些检测方法具有检测自动化、易操作、快速及可靠性高、精准度高的特点,因此临床上可考虑使用这些技术检测L/S。但L/S比值这一指标自身也存在一定缺陷,主要原因是血液、胎粪的磷脂含量远高于羊水,若羊水被血液、胎粪污染时检测结果易受干扰。

1.2 磷脂酰甘油 磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG)是胎肺发育过程中最晚出现的表面活性物质成分,其含量及活性对肺成熟有重要意义。目前检测PG的方法有定量TLC法^[6]和定性凝集法^[7]两种。TCL法固有的弊端限制了其检测PG的临床应用;与TCL法相比,免疫凝集法检测PG更为快速、便捷,且准确性相当,因此临床应用情况得到明显改善。PG的最大优点是不受血液及胎粪的影响,但胎肺在35~36周才开始分泌PG,因此不建议PG检测法用于妊娠35周前胎肺成熟度的评估。

[▲]基金项目:广西医药卫生自筹经费计划课题(Z2012208)

作者简介:宋良(1976~),女,硕士,副主任医师,研究方向:产科危重症与双胎妊娠。

通信作者:庞丽红(1971~),女,博士,教授,研究方向:胎儿医学、产前诊断与遗传病诊断,电子邮箱:2303052009@qq.com。

1.3 羊水板层小体计数 板层小体是表面活性物质在胎儿体内的储存形式,其大小与血小板相似,故使用全血细胞仪检测羊水可获得羊水板层小体计数(lamellar body count, LBC)。1989年Dubin首次提出采用该方法检测LBC,此后学者们进行了相关研究,指出羊水LBC具有较高的阴性预测价值(93%~100%),能较好地评估胎肺成熟度^[8-14],且快速、简便、准确、经济的特点使其具备了广泛开展的基础。然而LBC仍存在一定的局限性,如检测的全血细胞仪类型不同^[15]或检测方案不同(如标本是否离心、离心法差异等)导致阈值有差异,难以形成公认的、统一的胎肺成熟度诊断阈值。2001年,4个不同国家的医疗中心联合发布LBC检测共识^[16],规范了检测LBC的方法,并确立了两个阈值(>50 000/mL可预测肺成熟,<15 000/mL为肺不成熟),数值介于两个阈值之间的情况,须采用其他方法进一步确认胎肺成熟度;但之后仍有较多关于阈值的研究结果^[8-14,17]与其略有差异。笔者认为,对于未确立阈值的机构,可在参考该共识的基础上开展检测,再逐步确立本机构的诊断阈值。多个Meta分析^[18-19]的结论较为一致,均认为LBC预测胎肺成熟的效果略优于L/S法,并建议将其替代L/S作为评估胎肺成熟度的金标准。另有学者指出,随孕周增大胎肺不成熟概率下降,对不同孕周胎儿均使用相同的诊断阈值存在不足,提出采用LBC结合孕龄共同进行预测,结果显示,根据不同孕龄确立相应LBC阈值的总体预测准确性较单一的诊断阈值有明显提高^[20-22]。然而,当羊水混有较多血液、胎粪或黏液时同样会影响结果判读^[16,23],此时应避免选用该方法。

1.4 其他指标 (1)羊水泡沫试验。该试验利用了表面活性物质亲水且亲脂的特性,将羊水与不同浓度95%乙醇混合振荡后,观察在空气界面出现泡沫的情况,泡沫越多提示表面活性物质越多,当结果阳性时提示胎肺成熟,是最为快捷、简单且设备门槛最低的检测方法,但靠肉眼观察泡沫判断结果的主观性较大。涂新枝等^[24]对132例孕龄 ≥ 28 周的孕妇进行羊水泡沫试验,结果显示孕周<35周(28~31⁺⁶周组、32~34⁺⁶周组)时其特异度极低(均为12.5%),准确度较低(分别为30%、53%);37周后检测其特异度及准确度均达77.9%。这说明该方法检测的准确性与孕周有关。(2)分光光度计法测定板层小体。板层小体具有光散射特点,采用分光光度计法测定羊水在650 nm波长处的吸光度可判断胎肺成熟度(阈值 ≥ 0.150 提示胎肺成熟),但其检测结果同样受胎粪等污染物的影响。涂新枝^[24]对比了分光光度法与羊水泡沫试验预测胎肺成熟的效果,发现无论孕周大小,分光光度法测定的准确度均明显高于羊水泡沫试

验;但也发现这两种方法均存在同样的不足,即足月孕妇的准确度高于早产孕妇,故这两种检测法更适合足月孕妇。(3)表面活性物质与白蛋白的比值。该比值与胎肺成熟高度相关,可采用荧光偏振法进行检测^[22],该方法因具有准确性高和快速、简单的特点曾被普遍使用,但雅培公司于2011年停止生产检测试剂,该方法目前已停止使用。

2 超声检查评估胎肺成熟技术

20世纪80年代初,有学者开始通过超声测量胎儿双顶径、估算胎重、胎盘分级、长骨骨化中心、肠管回声、脐动脉多普勒流速、胎儿呼吸与鼻液流速波形等指标来评估胎儿成熟情况,进而判断胎肺成熟度,但这些指标均为间接评估,无法获得足够的准确性,临床实用性差。自20世纪末以来,超声评估胎肺成熟的关注点转移至胎肺的检测,目前超声检查胎肺评估胎肺成熟度的超声技术主要有以下几类。

2.1 超声灰阶直方图 超声灰阶直方图可提供组织灰度分布值,是一种在医学上应用比较广泛的图像分析算法。胎肺随孕龄增加逐步发育,进行性改变的肺组织在声像图上表现为回声逐步增强,而胎儿肝脏在整个孕期的回声相对恒定,因此,采用灰阶直方图检测胎儿肺/肝比值来评估胎肺成熟度具有可行性。Gast等^[25]研究认为,以胎肺/肝回声比值>1.10为判断胎肺成熟的临界值与羊水L/S=2时的预测效能大致相同。Serizawa等^[26]使用胎肺超声灰阶直方图宽度预测胎肺不成熟,发现最佳阈值为0.94时预测胎肺未成熟的灵敏度、特异度分别为0.86、0.72;当联合孕周共同进行预测时,预测灵敏度可提高至0.96,但特异度没有改变。涂鹏等^[27]采用DFY-II超声定量分析软件分析不同孕周肝/肺回声比值,发现该比值随孕周的增加而增加,两者呈线性相关,认为肝/肺回声值可量化分析胎肺成熟度,但未研究使用该软件分析胎肺成熟的阈值。灰阶直方图技术的应用基础是胎儿肝脏组织正常发育,因此胎肝发育异常或病变时不宜使用该技术进行预测。

2.2 胎肺血管多普勒流速 胎肺逐步成熟的同时其血管也逐级分化,血管床数目增加,胎儿肺循环(主要是肺动脉)表现为肺血管阻力降低,血流量增加,利用多普勒超声检测肺动脉流速可获得血流参数。常用参数有搏动指数、阻力指数、收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张期末流速(end diastolic velocity, EDV)、血流加速时间(acceleration time, AT)与射血时间(ejection time, ET)的比值等。

近年有较多关于肺动脉血流速度与胎肺成熟关系的研究。目前,检测肺动脉血流速度的位置主要有主肺动脉、左右肺动脉或肺内动脉段。其中肺内动脉流速

最能反映肺发育程度,但测量难度大,易发生误差;而测量主肺动脉最易获得满意的流速曲线,但其存在混合动脉导管血液的不足。董卫江等^[28]在350例不同孕周胎儿肺内动脉段的内中1/3交界处测量阻力指数,发现孕21周前阻力指数基本不变,之后与孕龄呈高度负相关,37周后维持在0.82左右,且认为阻力指数 >0.85 作为胎肺未成熟阈值时诊断效果最好,此时敏感性、特异性分别为69.4%、85.6%。但涂新枝等^[29]却得出了不同的结果,他们测量了184例中晚孕胎儿的左右肺动脉流速,指出阻力指数、ET、PSV、EDV、搏动指数均与孕周无相关性,而AT/ET比值、AT随孕龄增加逐渐升高。官勇等^[30]测量了249例不同孕周正常胎儿的肺主动脉,同样发现AT/ET比值、AT随孕龄增加而显著增大,PSV、EDV、平均流速均随孕龄增加呈缓慢增大,搏动指数与孕龄呈线性负相关,而阻力指数、ET与孕龄无相关性。官勇等^[31]还利用胎儿主肺动脉AT/ET比值预测49例早产儿NRDS的发生情况,结果显示,以0.125为诊断阈值时敏感度、特异度分别为1.000和0.897。Schenone等^[32]检查了43例胎儿,发现肺动脉AT/ET比值与荧光偏振法测量胎肺表面活性物质/白蛋白比值呈正相关,当阈值为0.315时,AT/ET比值判断胎肺成熟的特异度为0.93、灵敏度为0.73,阴性预测值为87%,阳性预测值为85%。上述研究提示,肺动脉AT/ET在预测肺成熟方面有良好应用前景,但阻力指数作为评估指标仍有很大分歧,分歧原因是否与取样位置、技术水平及测量角度等不同有关,仍有待进一步研究。Azpurua等^[33]指出,AT/ET比值与羊水L/S比值呈负相关,校正孕龄和胎儿体重后,两者仍存在相关性,但其他血流参数与羊水L/S比值无相关性,这与官勇等^[31]、Schenone等^[32]的研究结果矛盾。从胎肺发育规律分析,Azpurua等^[33]的研究结果不太符合胎肺发育生理变化,仍有待进一步研究验证;而官勇等^[31]、Schenone等^[32]的研究样本量较小,也仍有待扩大样本量、均衡各组样本数后进一步研究,以获得更为准确的AT/ET诊断阈值。

2.3 肺纹理定量分析技术 分析肺纹理定量技术可从超声声像图提取并量化肉眼无法观察的组织微观结构及细微变化。有学者利用该项技术对胎肺声像图进行分析,发现与孕龄及表面活性物质检测结果呈正相关性。Bonet-Carne等^[34]利用13 000多幅非临床图像和900多幅胎肺图像,研发了胎肺超声图像预测NRDS风险的技术,即“定量超声胎肺成熟度分析”软件(QuantusFlmTM),随后采用该软件对妊娠28~39周分娩的144例新生儿进行盲法验证,结果显示其预测NRDS的敏感度为86.2%、特异度为87.0%、阳性预测值为62.5%、阴性预测值为

96.2%。之后全球20个医疗中心使用该软件对730例孕龄25~38⁺周新生儿进行多中心前瞻性研究^[35],结果显示其预测NRDS敏感度为74.3%、特异度为88.6%、阳性预测值为51.0%、阴性预测值为95.5%、准确率为86.5%。这说明该技术阴性预测值高,检测方法简单、快捷、计算自动化、易标准化的优势使其具有广泛的应用前景。

3 小结

产前准确评估胎肺成熟度是降低新生儿病死率的举措之一。目前临床应用的肺成熟检测技术各有特点。羊水检查可直接检测决定肺功能的表面活性物质含量,被认为是评估的“金标准”,但需要进行羊膜腔穿刺,有早产等潜在风险,产妇依从性及可重复性差。超声检测具有无创、便捷、快速、可重复性高等优点,孕妇依从性更高,但超声仪器性能、检查水平、测量角度、胎位等可引起测量误差。羊水表面活性物质检测可评估肺功能,超声检查则评估肺结构发育,而肺成熟取决于结构发育及功能两方面成熟,故两类检测技术均有一定的局限性,此外,孕龄与胎肺成熟密切相关,临床应用中若能结合这两类技术及孕龄共同进行评估,可获得更为准确的结论。

临床采用的胎肺成熟检测技术应具备准确、简便、快速、易标准化、适宜开展的特点,羊水LBC及超声检测基本具备上述特点,但两者的阈值目前仍缺乏多中心、大样本研究的验证,今后应继续深入研究。此外,目前检测阈值基本上针对正常发育单胎,已有学者对存在常见并发症(如糖尿病、子痫前期)病例的胎肺成熟逐步开展研究,但至今关于双胎妊娠的胎肺成熟评估研究仍极少。而双胎是早产最为高发的高危妊娠,尤其复杂性双胎的早产率更是远高于50%^[1],其评估难度大、复杂性高,可在今后的研究中加强对双胎胎肺成熟特点进行相关研究,以指导临床对双胎进行更好的管理。

参 考 文 献

- [1] 中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会. 双胎早产诊治及保健指南(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(10): 949-956.
- [2] 王卫平, 孙 锐, 常立文. 儿科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 107-111.
- [3] Gluck L, Kulovich MV, Borer RC Jr, et al. Diagnosis of the respiratory distress syndrome by amniocentesis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1971, 109(3): 440-445.
- [4] Kwak HS, Chung HJ, Choi YS, et al. Prediction of fetal lung maturity using the lecithin/sphingomyelin(L/S) ratio analysis with a simplified sample preparation, using a commercial microtip-column combined with mass spectrometric analysis[J].

- J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2015, 993-994:81-85.
- [5] Cao Z, Liu J, Xie X, et al. Lipidomic profiling of amniotic fluid and its application in fetal lung maturity prediction[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(4):e23109.
- [6] Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, et al. Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity[J]. Am J Obstet Gynecol, 1976, 125(5):613-617.
- [7] Garite TJ, Yabusaki KK, Moberg LJ, et al. A new rapid slide agglutination test for amniotic fluid phosphatidylglycerol: laboratory and clinical correlation[J]. Am J Obstet Gynecol, 1983, 147(6):681-686.
- [8] Khazardoost S, Yahyazadeh H, Borna S, et al. Amniotic fluid lamellar body count and its sensitivity and specificity in evaluating of fetal lung maturity[J]. J Obstet Gynaecol, 2005, 25(3):257-259.
- [9] Chapman JF, Ashwood ER, Feld R, et al. Evaluation of two-dimensional cytometric lamellar body counts on the ADVIA 120 hematology system for estimation of fetal lung maturation[J]. Clin Chim Acta, 2004, 340(1/2):85-92.
- [10] Janicki MB, Dries LM, Egan JF, et al. Determining a cutoff for fetal lung maturity with lamellar body count testing[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009, 22(5):419-422.
- [11] Gil BK, Souza Ed, Silva CA, et al. Evaluation of fetal lung maturity by lamellar bodies counting in amniotic fluid[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2010, 32(3):112-117.
- [12] Piazzze J, Cerekja A. Lamellar bodies: platelet channel particles as predictors of respiratory distress syndrome (RDS) and of transient tachypnea of the newborn [J]. J Perinat Med, 2011, 39(3):349-351.
- [13] Štimac T, Petrović O, Krajina R, et al. Lamellar body count as a diagnostic test in predicting neonatal respiratory distress syndrome[J]. Croat Med J, 2012, 53(3):234-238.
- [14] Tsuda H, Takahashi Y, Iwagaki S, et al. Amniotic lamellar body counts can predict the occurrence of respiratory distress syndrome as well as transient tachypnea of the newborn (TTN)[J]. J Perinat Med, 2011, 39(3):245-250.
- [15] Szallasi A, Gronowski AM, Eby CS. Lamellar body count in amniotic fluid: a comparative study of four different hematology analyzers[J]. Clin Chem, 2003, 49(6 Pt 1):994-997.
- [16] Neerhof MG, Dohnal JC, Ashwood ER, et al. Lamellar body counts: a consensus on protocol[J]. Obstet Gynecol, 2001, 97(2):318-320.
- [17] Zarean E, Memarzadeh F, Fadaei B. Accuracy of amniotic fluid lamellar body counting for evaluating fetal lung maturity[J]. Med Arh, 2012, 66(2):101-103.
- [18] Besnard AE, Wirjosoekarto SA, Broeze KA, et al. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 169(2):177-183.
- [19] Wijnberger LD, Huisjes AJ, Voorbij HA, et al. The accuracy of lamellar body count and lecithin/sphingomyelin ratio in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis[J]. BJOG, 2001, 108(6):583-588.
- [20] Zhao Q, Zhao Z, Leung-Pineda V, et al. Predicting respiratory distress syndrome using gestational age and lamellar body count[J]. Clin Biochem, 2013, 46(13/14):1228-1232.
- [21] Beamon C, Carlson L, Rambally B, et al. Predicting neonatal respiratory morbidity by lamellar body count and gestational age[J]. J Perinat Med, 2016, 44(6):677-683.
- [22] Karcher R, Sykes E, Batton D, et al. Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(5):1680-1684.
- [23] Fields M, Towers CV, Howard BC, et al. Accuracy of the lamellar body count in amniotic fluid contaminated by meconium[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(2):146-148.
- [24] 涂新枝, 胡端林, 王晨虹, 等. 羊水泡沫试验和 OD₆₅₀测定评估胎肺成熟度的对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(16):2490-2493.
- [25] Gast AS, Sohn C, Bastert G. Ultrasound diagnosis of fetal lung maturity[J]. Zentralbl Gynakol, 1995, 117(3):138-143.
- [26] Serizawa M, Maeda K. Noninvasive fetal lung maturity prediction based on ultrasonic gray level histogram width[J]. Ultrasound Med Biol, 2010, 36(12):1998-2003.
- [27] 涂鹏, 董虹美, 冉素真, 等. 超声图像定量分析在胎儿肺发育评估中的应用[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(7):422-424.
- [28] 董卫江, 谢小岚, 李芹. 胎儿肺动脉血流指数与肺成熟度关系的临床研究[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(9):837-839.
- [29] 涂新枝, 官勇, 李胜利, 等. 正常胎儿肺动脉多普勒参数与孕周增长关系的初探[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(5):345-349.
- [30] 官勇, 李胜利, 付倩, 等. 正常胎儿主肺动脉多普勒流速曲线参数测值与孕龄相关性的研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2014, 11(1):29-33.
- [31] 官勇, 涂新枝, 王晨虹, 等. 胎儿肺动脉超声多普勒流速曲线收缩期加速时间/射血时间比值产前预测新生儿呼吸窘迫综合征的价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(5):394-398.
- [32] Schenone MH, Samson JE, Jenkins L, et al. Predicting fetal lung maturity using the fetal pulmonary artery Doppler wave acceleration/ejection time ratio [J]. Fetal Diagn Ther, 2014, 36(3):208-214.
- [33] Azpurua H, Norwitz ER, Campbell KH, et al. Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(1):40.e1-40.e8.
- [34] Bonet-Carne E, Palacio M, Cobo T, et al. Quantitative ultrasound texture analysis of fetal lungs to predict neonatal respiratory morbidity[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015, 45(4):427-433.
- [35] Palacio M, Bonet-Carne E, Cobo T, et al. Prediction of neonatal respiratory morbidity by quantitative ultrasound lung texture analysis: a multicenter study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(2):196.e1-196.e14.

(收稿日期:2021-02-14 修回日期:2021-04-20)