

Research progress of impact of intrauterine hypoxia on fetal aortic isthmus hemodynamics

LI Shihui, XIE Limei, YANG Zeyu, LIU Zhijun*

(Department of Ultrasound, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Fetal aortic isthmus (AoI) hemodynamic changes during intrauterine hypoxia, and redistribution of blood flow occurs to protect important organs, then a series of changes of the AoI parameters will take place, thereby affect the perinatal outcomes. The impacts of intrauterine hypoxia on fetal AoI hemodynamics and perinatal outcomes were reviewed in this article.

[Key words] Aorta isthmus; Fetal growth retardation; Pregnancy outcome; Ultrasonography, prenatal

DOI:10.13929/j.1672-8475.201803010

宫内缺氧对胎儿主动脉峡血流动力学影响的研究进展

李诗慧, 解丽梅, 杨泽宇, 刘治军*

(中国医科大学附属盛京医院超声科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 宫内缺氧时胎儿主动脉峡(AoI)血流动力学发生改变, 胎儿体内血流重新分配以保证重要器官的血供, 此时AoI的血流参数发生一系列变化, 最终可影响胎儿的围生结局。本文就宫内缺氧对胎儿AoI血流动力学及围生结局的影响进行综述。

[关键词] 主动脉峡; 胎儿生长迟缓; 妊娠结局; 超声检查; 产前

[中图分类号] R714.51; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2018)12-0761-04

胎儿主动脉峡(aortic isthmus, AoI)是胎儿左右心室之间唯一的动脉连接^[1-3], 位于左锁骨下动脉起始部与动脉导管和降主动脉交汇处之间^[4-5], 是降主动脉与主动脉弓之间的分界线。胎儿AoI的血流参数变化对胎儿围生结局有一定的提示作用。本文就宫内缺氧时胎儿AoI的血流动力学及围生结局的研究进展进行综述。

1 正常胎儿AoI血流动力学特点

胎儿的体循环来自左右心室的射血, 胎儿心输出量为联合心输出量。Kiserud等^[6]对胎羊的研究显

示, 约10%的联合心输出量流经AoI。胎儿AoI距离心脏较近, AoI血流量能有效反映心输出量^[2]。从左心室射出的血液使AoI血流方向呈正向, 即由主动脉弓流向降主动脉, 从右心室射出的血液(通过动脉导管)既可流向降主动脉(供应胎儿下半身), 也可流向主动脉弓(供应胎儿上半身), 故AoI的血流方向能反映胎儿上半身循环与胎盘、下半身循环的阻力差异。正常情况下, 无论心脏收缩期还是舒张期, 胎儿AoI的血流总是由主动脉弓向降主动脉正向流动^[4,6]。应于胎儿静止时获得AoI的超声血流速度波形, 且在纵向主动脉弓切面或横向三血管气管切面获得的波形均具有相似性及可重复性^[3-4]。采用GE Voluson E8/E10超声仪测量AoI血流速度波形时, 设置为产科超声程序, 经腹二维探头频率为1~5 MHz, 先将取样容积置于血管段适当位置, 保持速度波形与探头角度<30°并尽可能接近0°; 根据AoI调整取样容积的大小, 一般

[基金项目] 辽宁省自然科学基金(2015020538)。

[第一作者] 李诗慧(1993—), 女, 辽宁兴城人, 在读硕士。研究方向: 产前超声诊断学。E-mail: 710770413@qq.com

[通信作者] 刘治军, 中国医科大学附属盛京医院超声科, 110004。E-mail: liuzjl@sj-hospital.org

[收稿日期] 2018-03-03 **[修回日期]** 2018-09-14

约为 2 mm,以避免记录邻近血管信号。典型的 AoI 血流速度波形易于识别:孕 11 周至足月时,首先会出现一个快速收缩时短加速时间,平均收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV) 为 30~100 cm/s,随后出现一个平缓的减速和一个收缩末期窄切迹^[3,7-8]。妊娠期前 20 周 AoI 无收缩末期反流。研究^[1,7-8]表明,AoI 血流速度波形的收缩末期窄切迹于妊娠 25~30 周开始出现,且随妊娠进展而逐渐增加,在收缩期结束时,会出现一个短暂的逆向峰值,可能是由于动脉导管的血流发出延迟以及加速时间较长所致,其大小则与右心室输出量有关^[1]。运用胎儿循环的集中模型研究^[1]证实,AoI 收缩末期出现反向血流主要由于右心室血液射出时间比左心室相对较晚、且持续射血时间长所致。

Kennelly 等^[3]研究表明,随着孕周增加,AoI 搏动指数 (pulsatility index, PI) 呈轻微增长趋势,且大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 的 PI 逐渐降低,因此 PI 是衡量下游阻力最适宜的指标之一。

2 宫内缺氧对胎儿 AoI 血流动力学的影响

2.1 宫内缺氧对胎儿血流动力学影响 宫内缺氧胎儿主要表现为宫内生长受限 (intrauterine growth restriction, IUGR),即胎儿生长未达其遗传潜力,胎儿出生体质量低于同孕龄胎儿平均体质量的 2 个标准差,或低于同孕龄胎儿正常体质量的第十百分位数。部分学者^[9]将 IUGR 胎儿定义为伴有多普勒超声异常的小于胎龄儿,而小于胎龄儿通常无生长受限和不良妊娠结局^[10]。IUGR 是胎儿及新生儿死亡的重要因素^[11],是导致围生期不良结局和长期后遗症 (如脑瘫和成人代谢性疾病) 的重要前期因素^[5]。发达国家胎儿 IUGR 的主要原因是子宫胎盘血管灌注不足。约 15% 胎儿在孕期及围生期死亡的重要原因是继发于胎盘功能障碍的 IUGR,这也是影响新生儿发病率和远期健康的重要因素^[3]。胎盘功能障碍可使胎盘血管阻力升高、血管氧含量减少,此时胎儿心脏输出的血液重新分配给重要器官如大脑、心脏和肾上腺等,以保证重要器官的氧气充足^[12],但会导致心血管系统功能失调,使胎儿出生后终身罹患心血管疾病^[9]。

胎盘血管功能障碍是引起胎儿宫内缺氧的重要原因,在发生 IUGR 之前即可导致脐动脉 (umbilical artery, UA) 血流阻力升高,舒张末期血流速度下降^[7]。在胎盘灌注不良早期,胎盘阻力增高可导致 UA 舒张末期血流量减少;随着妊娠进展和胎盘阻力进一步增加,UA 舒张末期血流可能消失,最终导致血

流反向^[8]。

胎盘阻力增高及胎儿外周血管收缩均会导致血液优先供给胎儿大脑及重要器官。当血流灌注减少时自动调节能力使脑血管舒张,引起脑血管阻力降低,导致 MCA 舒张末期血流量增多,MCA 的 PI 降低,MCA PSV 增加^[8],这一现象称为“脑保护效应”^[3]。因此,通过检查胎儿循环中低氧血症引起的代偿症状,可以监测胎儿的健康状况。

2.2 超声评估宫内缺氧对胎儿 AoI 血流动力学的影响 “脑保护效应”也可通过 AoI 舒张末期血流反向或血流消失来确定^[9]。AoI 是左右心室之间唯一的动脉连接,右心室主要供应胎儿全身和胎盘循环,左心室主要供应胎儿脑血管网,AoI 的血流模式反映了心室输出与外周阻力之间的平衡状态,是评估 IUGR 胎儿血流动力学恶化的一个潜在的重要指标^[4],有助于预测围生儿的发病率和死亡率,是神经发育结果的长期预测因子^[5,13]。

左心室和右心室射血使 AoI 的血流方向相反。左心室射血反映收缩期正向血流,而右心室射血反映收缩期反向血流,故 AoI 收缩期血流方向取决于左、右心室每搏输出量以及下游血管的阻力^[14]。在心室舒张期,主动脉瓣和肺动脉瓣关闭,心室不射血,AoI 的血流方向主要取决于上半身 (包括大脑) 与下半身 (包括胎盘) 的血管阻力差异。因此,右心室后负荷增加或左心室后负荷减低均可导致 AoI 收缩期血流反向^[3,8]。正常胎儿右心室占优势,平均心输出量比左心室多 13%~25%^[14]。当胎儿出现宫内缺氧时,如 IUGR,右心室比左心室更早受影响。胎盘灌注不足导致右心室输出量减少,而左心室输出量不变,此时通过卵圆孔的血流量增加,使正向 AoI 净血流量增加,以保证氧含量高的血液达到冠状动脉和脑血管床。脑血管阻力降低后,左心室输出量更多被重新分配至大脑,同时右心室前负荷增加。这种缺氧造成的代偿首先会导致右心衰竭,然后导致左心衰竭,最后发生胎死宫内。AoI 舒张期血流反向意味着存在胎儿血液重新分配,表示上半身阻力 (脑血管) 减低,下半身阻力 (胎盘) 增高,而血流量的逆转表明胎儿在维持大脑氧合方面存在问题。

关于胎儿 IUGR、胎盘功能不全与胎儿 AoI 血流量连续变化的研究^[15]表明,多普勒超声评估 AoI 可为监测 IUGR 胎儿提供有价值的信息,但 IUGR 胎儿 AoI 的 PSV 无显著变化,说明心室收缩功能仅在血流动力学恶化的极晚期才开始衰竭。严重 IUGR 胎儿,

AoI 净血流量为反向, AoI 的 PI 值异常增高^[14]。初步研究^[3]表明, AoI 阻力指数异常也是诊断胎盘功能不全导致低氧血症的指标, 具有重要临床意义。

AoI 舒张期反向血流已作为胎儿失代偿的特异性标志, 但对于 IUGR 的敏感度较低。IUGR 胎儿中, 50% 神经发育不良者未表现出峡部的舒张期反向血流。Ruskamp 等^[16]提出了胎儿 AoI 血流指数 (isthmus blood flow index, IFI) 的概念。IFI 是描述舒张期血流方向和血流量的敏感指标, $IFI = (\text{收缩期血流速度积分} + \text{舒张期血流速度积分}) / \text{收缩期血流速度积分}$ 。IFI 值大致分为 5 种类型: ① $IFI < 0$, 舒张期主要为反向血流, 净流量为负值; ② $IFI = 0$, 正向和反向血流量相等; ③ $0 < IFI < 1$, 舒张期有反向血流, 但收缩期正向血流占主导地位; ④ $IFI = 1$, 舒张期血流消失; ⑤ $IFI > 1$, 收缩期和舒张期血流均为正向。正常胎儿 IFI 值均 > 1 , 说明不存在缺氧。

由于右心室优势在妊娠中晚期增加, 故 AoI 正向血流量随妊娠进展而逐渐减少, 妊娠晚期 IFI 与右心搏出量、心输出量之间的反比关系更密切^[17]。

研究^[8, 18-19]显示, 胎儿发生宫内缺氧时, AoI 血流速度波形的变化早于静脉导管、降主动脉及 UA 的变化。也有研究^[5, 14]得出不同结论, 认为 AoI 血流异常大约发生于 UA 及 MCA 多普勒血流异常后的 15~20 天、静脉导管血流异常的前 3~7 天。UA 或静脉导管出现舒张末期血流反向或消失的胎儿最终出现 AoI 舒张期血流反向^[8]。

3 宫内缺氧胎儿 AoI 血流动力学改变后的围生结局

在 IUGR 胎儿出生后的最初数日, 超声心动图显示婴儿的左心室输出量不增加^[20], 提示出生时体质量较小的婴儿似乎无法适应出生后的血液循环。胎儿循环中, 血液会优先供应胎儿大脑和心脏, 推测出生后血液中气体的突然变化会导致脑血流突然减少, 故“脑保护现象”可能导致神经系统受损。MCA PI 异常的 IUGR 胎儿存在神经发育异常或细微的神经发育缺陷的风险。此外, 早产儿中, 胎儿的“脑保护效应”被发现与出生后认知能力差有关^[20]。IUGR 胎儿的循环变化可一直延续至出生后, 并且正是由于“脑保护效应”, 胎儿腹部器官更易受损^[20]。

出现 AoI 血流多普勒异常的 IUGR 胎儿会发生神经系统发育异常。通常以贝莉婴幼儿发育量表-第 2 版 (BSID II) 的智力发育指数来评估婴儿认知能力, 分为记忆、习惯、问题解决、早期的数字概念、概括、分类、发声、语言和社会技能各项, 每项平均值为 100 分;

哈默史密斯婴幼儿神经系统检查则用于评估 2~24 个月龄婴幼儿的神经状态, 评价其脑神经功能、姿势、动作、音调和反应、运动功能和行为的发展。在足月新生儿等低危人群中, 18 个月婴儿总得分低于 74 分被认为未达最佳标准^[21]。

研究^[22]表明, 孕 35 周前胎儿 AoI 血流反向与出生后主动脉缩窄有明显相关性; 主动脉缩窄胎儿在孕 32 周后 AoI 舒张末期血流速度减低, 甚至出现收缩末期反向血流信号, PI 也随之增高^[23]。AoI 的 PI、AoI 阻力指数、AoI 舒张末期血流速度与并发症发生存在显著相关性, 而 AoI 的 PSV 及时间平均最大峰值速度与并发症的相关性并不显著。相比其他指标如 UA 舒张末期血流消失或反向、MCA 的 PI 降低、静脉导管 a 波消失或反向、AoI 的 PI 增高以及早产等, AoI 舒张期反向血流对围生儿发病率和死亡率的敏感性更高^[5]。

分析胎儿 AoI 血流参数变化可有效提示胎儿宫内情况, 有利于及时选择干预措施及干预最佳时机, 降低婴幼儿死亡率及围生期发病率^[24]。目前尚无有效的宫内治疗方法来干预胎儿 IUGR, 临床管理的重点是正确选择分娩时机, 以防止胎儿酸中毒或死亡。关于胎儿 AoI 血流参数的临床意义还在进一步研究中, 期待其可与其他多普勒参数联合应用, 为预测胎儿 IUGR 及其恶化程度提供帮助, 进而给予临床有效提示, 以减少围生儿的发病率和死亡率。

[参考文献]

- [1] Garcia-Canadilla P, Crispi F, Cruz-Lemini M, et al. Understanding the aortic isthmus Doppler profile and its changes with gestational age using a lumped model of the fetal circulation. *Fetal Diagn Ther*, 2017, 41(1):41-50.
- [2] 周燕, 夏飞, 顾欣贤, 等. 胎儿主动脉峡部与脐动脉血流阻力指标比值在预测胎儿生长受限中的意义. *医学临床研究*, 2010, 27(2): 215-217.
- [3] Kennelly MM, Farah N, Turner MJ, et al. Aortic isthmus Doppler velocimetry: Role in assessment of preterm fetal growth restriction. *Prenat Diagn*, 2010, 30(5):395-401.
- [4] Gámez F, García J, Pintado P, et al. Reference ranges for the pulsatility index of the fetal aortic isthmus in singleton and twin pregnancies. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(4):577-584.
- [5] Abdelrazzaq K, Yeniel AO, Ergenoglu AM, et al. Fetal aortic isthmus Doppler measurements for prediction of perinatal morbidity and mortality associated with fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92(6):656-661.
- [6] Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn*,

- 2004, 24(13):1049-1059.
- [7] 袁美贞, 任芸芸. 超声测量胎儿主动脉峡部血流多普勒指标的意義. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(1):6-9.
- [8] Acharya G. Technical aspects of aortic isthmus Doppler velocimetry in human fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009, 33(6):628-633.
- [9] Cohen E, Wong FY, Horne RS, et al. Intrauterine growth restriction: Impact on cardiovascular development and function throughout infancy. *Pediatr Res*, 2016, 79(6):821-830.
- [10] Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N, et al. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(6):606.e1-606.e10.
- [11] Swanson JR, Sinkin RA. Transition from fetus to newborn. *Pediatr Clin North Am*, 2015, 62(2):329-343.
- [12] Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015, 20(4):210-216.
- [13] Del RM, Martínez JM, Figueras F, et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31(1):41-47.
- [14] Tynan D, Alphonse J, Henry A, et al. The aortic isthmus: A significant yet underexplored watershed of the fetal circulation. *Fetal Diagn Ther*, 2016, 40(2):81-93.
- [15] Rio MD, Bennasar M, Martínez JM, et al. OP20.03: Sequential changes in the fetal aortic isthmus blood flow pattern in fetuses with intrauterine growth restriction and placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(4):523.
- [16] Ruskamp J, Fouron JC, Gosselin J, et al. Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 21(5):441-444.
- [17] Seravalli V, Blockabraham D, Mcshane C, et al. Aortic isthmus shunt dynamics in normal and complicated monochorionic pregnancies. *Prenat Diagn*, 2017, 37(9):924-930.
- [18] 陈桂红, 张燕宏, 米杰, 等. 超声心动图对中晚孕正常胎儿心排量及主动脉峡部血流量的研究. 中华超声影像学杂志, 2014, 23(7):581-585.
- [19] Makikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003, 22(4):351-357.
- [20] Tanis JC, Boelen MR, Schmitz DM, et al. Correlation between Doppler flow patterns in growth-restricted fetuses and neonatal circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(2):210-216.
- [21] Leppänen M, Ekholm E, Palo P, et al. Abnormal antenatal Doppler velocimetry and cognitive outcome in very-low-birth-weight infants at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36(2):178-185.
- [22] Kawamura H, Inamura N, Inoue Y, et al. Is retrograde blood flow of aortic isthmus useful for the prenatal screening of coarctation of the aorta by fetal color Doppler echocardiography? A preliminary study. *J Med Ultrason* (2001), 2018, 45(3):431-435.
- [23] 刘晓伟, 满婷婷, 何怡华. 超声评估主动脉缩窄胎儿主动脉弓狭窄部位的血流动力学特点. 中国医学影像技术, 2017, 33(2):251-254.
- [24] 宋桃桃, 解丽梅. 胎儿期主动脉峡部血流动力学研究进展. 中国医学影像技术, 2018, 34(1):152-155.

关键词

关键词又称主题词,是位于摘要之后,在论文中起关键作用的、最能说明问题的、代表论文特征的名词或词组。它通常来自于题目,也可以从论文中挑选。一般每篇论文要求 2~5 个关键词。每个关键词都可以作为检索论文的信息,若选择不当,会影响他人的检索效果。医学上现在主要使用美国《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)最新版作为规范,亦可参考中国医学科学院情报研究所翻译地英汉对照《医学主题词注释字顺表》。非主题词表的关键词为自由词,只有必要时,才可排列于最后。有些新词也可选用几个直接相关的主题词进行搭配。