

先天性膈疝的遗传咨询和严重性评估简述

王诏,汪雪雁*

作者单位:610000 四川 成都,四川省妇幼保健院医学遗传与产前诊断科

作者简介:王诏,成都医学院硕士研究生在读,主要研究方向为妇产科学

* 通信作者, E-mail: wanxueyang@163.com

【关键词】 膈疝;先天性;遗传咨询

【中图分类号】R 714.55

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2022)12-061-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2022.12.15

先天性膈疝(congenital diaphragmatic hernia, CDH)是新生儿常见的危急重症之一,是在胚胎发育期膈膜局部发育不全或者完全缺失,从而形成的一个孔洞。腹部的器官通过孔洞被挤入胸腔,导致胎儿肺部空间过小,影响肺实质和气道的正常生长发育,主要包括细支气管终末分支减少、肺泡减少及发育不全、气体交换面积减少、肺泡壁增厚以及间质组织增加等^[1-2],会引起肺血管的横截面积减小、结构性血管重构与肌层动脉增厚,从而导致持续性肺动脉高压,最终造成心脏不可逆的结构和功能改变^[3]。CDH 的患病率约为 1/2 500 ~ 1/2 000,大多数(85%)发生在左侧,较少发生在右侧(13%)和双侧(2%)^[4,5]。目前 CDH 的病因尚不完全明确,可能是多因素造成的。产前筛查、产前诊断以及预后因素识别等重大进展使 CDH 胎儿治疗持续改进,本文重点阐述 CDH 患者的病因学遗传咨询、产前诊断与严重性评估、胎儿期临床干预以及出生后诊治等方面的最新进展,以便更好地为临床提供参考依据。

1 先天性膈疝病因学及遗传咨询

50%~70% 的 CDH 病例表现为孤立性,另 30%~50% 表现为复杂型、非孤立型或“CDH+”综合征,与结构异常、染色体缺陷和(或)单基因疾病相关^[4],30%~40% 的 CDH 病例合并其他畸形,例如心血管系统的畸形(包括室间隔缺损、房间隔缺损、法洛四联征等)、神经系统的异常(包括神经管缺陷和脑积水等)和骨骼系统的异常(包括多指畸形、并指畸形和肢体减少缺陷等)^[6-7]。因此明确病因对其后续的干预及治疗可提供依据。

1.1 染色体的缺陷以及单基因疾病

在 10%~35% 产前诊断为复合性 CDH 病例中发现了染色体的异常,包括非整倍体、染色体缺失/重复和

复杂的染色体重排^[8,9]。13、18、21 号染色体以及 45,X 染色体是与 CDH 相关的最常见的非整倍体染色体异常^[8]。除了有核型异常,采用更高分辨率的染色体微阵列分析已经可以从 3.5%~13% 的孤立性 CDH 病例中诊断出拷贝数变异(copy number variants, CNV)(例如微缺失、微重复)^[9]。例如可见于 8P23.1 缺失综合征(OMIM:222400)、15q26.1 缺失综合征(OMIM:142340)、1q41-42 缺失综合征(OMIM:612530)、4p16 缺失的 Wolf-Hirschhorn 综合征(OMIM:194190)、Pallister-Killian 综合征等^[10],大约 10% 的 CDH 病例会存在潜在的遗传综合征,包括 Donnai-Barrow 综合征(OMIM:600073)、Matthew-Wood 综合征(OMIM:6011186)、Marfan 综合征(OMIM:154700)等^[10]。在表现或不表现为遗传综合征的 CDH 病例中均报道了超过 20 种不同基因的突变,包括 COUP-TF II、FOG2、GATA4、WT1 和 SLIT3 基因等^[9]。可针对性进行产前遗传学诊断,给予遗传咨询。

1.2 环境因素及特定通路

越来越多的证据表明环境因素和特定通路在 CDH 的发展中发挥作用^[8,9]。大多数学者认为类视黄醇信号通路的异常以及维生素 A 的缺乏可能是 CDH 的病因^[11-12]。最早是在 20 世纪 50 年代用缺乏维生素 A 的饮食喂养大鼠,观察到 25%~40% 的后代会发生 CDH,当在妊娠中期饮食中重新补充维生素 A 时,受影响的幼崽比例比对照组下降^[13]。随后有研究发现,维生素 A 可减少因子宫暴露于除草剂(硝基苯)而引起的 CDH 的发生,以及降低 CDH 的严重程度^[14]。两项结果表明,与对照组相比,CDH 新生儿脐带血中的血浆视黄醇和视黄醇结合蛋白水平显著降低,与母体视黄醇水平无关。这可能是由于视黄酸作为抑制剂或共激活剂,通过与其他途径相互作用以及诱导一些组织特异性调节分子而造

成。此外,霉酚酸酯(免疫抑制剂)和别嘌呤醇均可使嘌呤生物合成受阻而导致 CDH,沙利度胺或抗惊厥药的使用也可能引起 CDH^[15-16]。

2 产前诊断与严重性评估指标

目前胎儿 CDH 的产前诊断及严重程度主要采用超声和 MRI 进行评估。在对胎儿 CDH 进行产前评估的过程中,妊娠 12~32 周(孕中期)的孕妇采用超声的测量结果较为准确,因此在孕 32 周以前主要参考超声结果,而在孕 32 周后胎儿肺容积进入平台期,更接近于出生时水平,采用 MRI 测量肺容积的效能和预后优于超声,所以孕 32 周以后主要参考 MRI 结果。对于影像学检查结果异常的病例,可进行相应的遗传学诊断,如采用羊水穿刺进行核型分析或者染色体微阵列比较基因组杂交分析及突变单基因分析,应对胎儿结构异常进行遗传学评估排除相应的遗传因素;如是遗传因素造成,应分析、判断其来源,必要的需终止妊娠。

2.1 肺头比实测值与预测值的比值

60% 的 CDH 病例是在产前通过超声检查(平均胎龄为 24.2 周)被诊断出来^[4,7]。超声灰阶声像图诊断左侧 CDH 胎儿的灵敏度、特异度、准确度分别为 84.26%、71.35%、86.45%^[17]。通过超声检查于心脏四腔视图水平处获取的健侧肺的二维面积除以头围(标准双顶径平面)来计算肺头比(lung-to-head ratio, LHR)^[18-19],实测的 LHR 与孕周预期 LHR 的比值即为肺头比实测值与预测值的比值(observed/expected lung-to-head ratio, O/E LHR)^[17]。根据其比值可将 CDH 分为极重度(<15%)、重度(15%~25%)、中度(25%~45%)和轻度(>45%)^[20]。根据欧洲产前诊断中心 CDH 登记处的 O/E LHR 数据,孤立性左侧 CDH 的预期生存率约为极重度(0%)、重度(20%)、中度(55%)和轻度(85%)^[20]。此外,O/E LHR 还可预测 CDH 胎儿的结局^[7]。因此,在进行产前诊断的过程中,必须进行详细的超声检查以确认诊断,排除相关的心脏异常等情况。但同时超声检查会受到羊水量多少、胎儿体位以及胎入脏器的干扰,从而影响结果的准确性^[20]。

2.2 预测肺容积比

胎儿 MRI 近年来逐渐成为 CDH 产前诊断与评估的重要工具,能更好地明确解剖结构、识别肝脏位置、估计肺容积并检测相关异常等^[20]。肺容积比=(左肺体积+右肺体积)/(胸腔总容积-纵隔容积)×100%。MRI 测量预测肺容积比(percentage of predicted lung volume, PPLV)<28.55% 判定为中重度 CDH,否则为轻度^[20]。MRI 估计绝对和相对胎儿肺容积也可用于预测 CDH 胎儿的存活率^[4,21-24]。此外,PPLV 还可以评估 CDH 胎儿的预后,PPLV<15% 的 CDH 胎儿存活率极低^[25],使用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的比例显著增加,预后较差^[26-27]。因此,MRI 的测量值可以为产前评估提供依据,并合理地指导临床决策^[28]。

2.3 总肺体积实测值与预测值的比值

MRI 可以准确地测量胎儿总肺容积(total lung volume, TLV)及肝疝入体积(liver herniation, LH)来评估胎儿肺部的发育情况,并采用其衍生指标-总肺体积实测值与预测值的比值(observed/expected total lung volume, O/E TLV)及肝疝入体积比(percent liver herniation, % LH)来进行分度:O/E TLV<32%、% LH>21% 为重度;O/E TLV≥32%、% LH>21% 或 O/E TLV<32%、% LH≤21% 为中度;O/E TLV≥32%、% LH≤21% 为轻度^[29]。此外,TLV 在妊娠晚期可用作预后指标,在 TLV<20 mL 的胎儿中可观察到不良结果^[30]。目前国外一项研究使用左:右=55:45 的 PPLV,从 O/E TLV 中计算出对侧肺体积实测值与预测值的比值(observed/expected contralateral lung volume, O/E CLV),它比起 O/E LHR,能更好地预测出院存活率(AUC 0.84 vs 0.64)、1 年存活率(AUC 0.83 vs 0.63)以及是否需要 ECMO 支持(AUC 0.81 vs 0.74)^[31]。

2.4 腹主动脉与肠系膜上动脉夹角

根据孕早期(11~13⁺6 周)胎儿肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA)“上翘征”可有效预测 CDH,但属于定性评价^[32-33]。目前,广州市已将孕早期超声测量胎儿腹主动脉与 SMA 夹角用于预测 CDH,超声显示胎儿正中矢状切面后启用量角器准确划出标准测量线,A 线(AA 血流连线)与 S 线(SMA 血流连线)延长相交于 O 点,得到∠AOS,即 AS 角。在回顾性研究中,确诊为 CDH 的 5 例胎儿的 AS 角均明显增大,为 73°~119°,高于 200 例正常胎儿 AS 角的平均值(37.02±9.41)°^[34]。因此,AS 角增大可能对预测胎儿 CDH 有一定价值。但是,孕早期肠管移位不明显,SMA 位置变化亦不明显,可能因不足以出现“上翘征”而漏诊。超声测量孕早期胎儿 AS 角简单方便,且不受胎儿大小影响^[32]。此外,SMA 与腹主动脉之间角度>90°为 SMA 走行异常,也可能是一种简单、可行的预测 CDH 的指标,有助于提前诊断,从而有助于早期干预和早期治疗^[34]。

Kehl S 等^[35]比较胎肺垂直前后径法、最长径线法以及肺轮廓描记法等超声方法的诊断效能认为,肺轮廓描记法准确率最高,因此采用超声肺轮廓描记法测量 LHR、O/E LHR,采用 MRI 测量 TLV、O/E TLV,是目前应用最普遍的测量方法。此外,AS 角应用于 CDH 的诊断效能尚未明确。

3 临床干预

3.1 产前干预

目前,对于 CDH 的患儿,若是由遗传因素所致,其预后相对较差,临床上常建议终止妊娠,并进行夫妇相关遗传检测,以防再次发生;若是排除遗传因素,可根据超声以及 MRI 的结果来评估严重程度,进行相应干预。对于轻度 CDH,出生后胎儿的生存率大于 50%,因此在产前主要对中重度的 CDH 进行干预,目的是预防肺发育不良和恢复足够的肺生长以提高生存率^[30]。

产前胎儿干预主要是在孕 27~29 周进行胎儿镜下腔内气管内阻塞术 (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion, FETO)^[4,29,31],它是一种微创手术,主要是将胎儿镜通过腹壁在胎儿口中放置一个可充气的球囊,暂时封堵胎儿气管,使肺脏内的液体在球囊后积聚,阻止肺液通过上呼吸道流出到羊膜腔,激活拉伸受体并诱导气道增殖,促进肺实质生长,肺泡、毛细血管和肺小动脉的重塑,从而增加因单纯性 CDH 而导致的肺发育不全的婴儿出生后的生存率^[20,28]。

目前许多中心进行了 FETO 治疗中重度 CDH 的临床随机试验。结论显示:在妊娠 27~29 周进行 FETO 的中度 CDH 新生儿的存活率、6 个月时不补充氧气的生存率、产妇早产合并胎膜破裂发生率以及早产发生率均高于未行 FETO 的新生儿 (63% vs 50%、54% vs 44%、44% vs 12%、64% vs 22%);进行 FETO 的重度 CDH 新生儿的存活率、6 个月时不补充氧气的生存率、产妇早产合并胎膜破裂发生率以及早产发生率也均高于未行 FETO 的新生儿 (40% vs 15%、相等、47% vs 11%、75% vs 29%)。而在妊娠 30~32 周时进行 FETO 却没有显著益处,并且 FETO 还增加了早产、产前胎膜破裂的风险^[20,37]。可见,采用 FETO 进行产前干预的时期选择至关重要。一项回顾性研究显示 37~38⁺ 周分娩的中度 CDH 新生儿产后 28 d 存活率显著高于 39 周或之后分娩的新生儿 (81.5% vs 61.8%),产后 6 个月的存活率也是如此,且生存率随着出生时胎龄的增加而显著增加,直至 38~39 周,且从 39 周明显下降。因此,中度 CDH 患者的分娩孕周也相当重要^[38]。

3.2 产后干预

出生后,肺保护性通气、肺动脉高压、营养、感染和预防的早期积极管理可改善 CDH 的预后。在 CDH 患者出生后及膈肌修补的围术期,ECMO 有助于 CDH 患者度过呼吸衰竭及肺动脉高压的危险期。但在我国,ECMO 未能广泛应用于 CDH 的治疗,主要因为其治疗费用高且成功率较低。另外,使用 ECMO 治疗前需做好评估,严格把握使用指征;对于轻度 CDH,ECMO 的使用增加了不良作用却没有改善预后;对于重度 CDH,ECMO 的使用虽然能提高存活率,但同时也带来诸多并发症^[36]。

目前,腔镜下修补术已日趋完善和成熟,主要包括腹腔镜和胸腔镜等微创手术,逐渐成为小儿膈疝治疗的首选方案。与腹腔镜相比,胸腔镜有操作空间大、脏器复位后无需加大气压维持、更容易暴露视野等优点^[39]。但胸腔镜中的气胸易导致高碳酸血症、酸中毒等,因此把握胸腔镜的应用指征和时机至关重要。国内目前多倾向于在胎儿出生后延期 24~48 h 以上进行手术来避免部分严重膈疝患儿出现危险。国外学者提出了具体的手术时机,即患儿平均动脉压正常、吸氧分数 < 5%、血氧饱和度在 85%~95% 之间、乳酸 < 3 mmol/L 及尿量 > 2 mL/(kg·h)。可见,延时手术、改善呼吸循环功能和控制肺动脉高压是 CDH 手术时机选择的关键^[39]。

4 总结与展望

目前,CDH 的病因尚未完全明确,需要更多的研究来阐明具体机制。对于遗传因素引起的 CDH,可能需要更进一步的遗传学诊断方法来评估致病性。其次,关于 CDH 的超声和 MRI 的测量也主要是针对左侧孤立性 CDH 来进行的,鉴于右侧膈疝较左侧发生率低,且当肝脏疝入时,在超声中肝脏和肺实质回声相近,临床上容易漏诊,或者误诊为胸腔占位,而现有指标也未能较好地评估右侧 CDH 胎儿的预后^[39]。因此,未来仍需要寻找更好评估右侧 CDH 预后的指标。并且孕早期采用 AS 角来预测 CDH,若 AS 角正常,仍可能无法完全排除 CDH,需进一步验证。现在 FETO 可以提高生存率,但需要一些做法来减少 FETO 的相关并发症,如使用更薄的胎儿镜仪器、超声引导下的穿刺代替胎儿镜下摘除球囊等,同时也缺乏相应数据来评估较长的闭塞期是否会增加肺部的生长^[4]。另外,当前微创手术治疗已取得重大进展,以胸腔镜技术为代表的腔镜治疗,已成为临床治疗 CDH 的一种安全有效的方法。然而,至今尚无统一的应用指征及手术时机^[39]。在未来,随着细胞遗传学与分子诊断技术的进一步发展,微创手术的进一步提高,CDH 患儿的诊断率与生存率将会大大提升。

【参考文献】

- [1] Kinsella JP, Steinhorn RH, Mullen MP, et al. The left ventricle in congenital diaphragmatic hernia: implications for the management of pulmonary hypertension [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2018, 197: 17-22.
- [2] George DK, Cooney TP, Chiu BK, et al. Hypoplasia and immaturity of the terminal lung unit (acinus) in congenital diaphragmatic hernia [J]. *The American Review of Respiratory Disease*, 1987, 136 (4): 947-950.
- [3] Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, et al. Randomized trial of fetal surgery for moderate left diaphragmatic hernia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2021, 385 (2): 119-129.
- [4] Chatterjee D, Ing RJ, Gien J. Update on congenital diaphragmatic hernia [J]. *Anesthesia and Analgesia*, 2020, 131 (3): 808-821.
- [5] Veenma DC, De Klein A, Tibboel D. Developmental and genetic aspects of congenital diaphragmatic hernia [J]. *Pediatric Pulmonology*, 2012, 47 (6): 534-545.
- [6] Lin EA, Pober BR, Adatia I. Congenital diaphragmatic hernia and associated cardiovascular malformations: type, frequency, and impact on management [J]. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2007, 145C (2): 201-216.
- [7] Dott MM, Wong LY, Rasmussen SA. Population-based study of congenital diaphragmatic hernia: risk factors and survival in Metropolitan Atlanta, 1968-1999 [J]. *Birth Defects Research Part A-Clinical and Molecular Teratology*, 2003, 67 (4): 261-267.
- [8] Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, et al. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia [J]. *American Journal of Human Genetics*, 2007, 80 (5): 825-845.
- [9] Wynn J, Yu L, Chung WK. Genetic causes of congenital diaphragmatic hernia [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2014, 19 (6): 324-330.
- [10] Kling DE, Schnitzer JJ. Vitamin A deficiency (VAD), teratogenic,

- and surgical models of congenital diaphragmatic hernia (CDH) [J]. *American Journal of Medical Genetics Part C-Seminars in Medical Genetics*, 2007, 145C(2):139-157.
- [11] Greer JJ, Babiuk RP, Thebaud B. Etiology of congenital diaphragmatic hernia: the retinoid hypothesis [J]. *Pediatric Research*, 2003, 53(5):726-730.
- [12] Wilson JC, Roth CB, Warkany J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. effects of restoration of vitamin A at various times during gestation [J]. *The American Journal of Anatomy*, 1953, 92(2):189-217.
- [13] Thébaud B, Tibboel D, Rambaud C, et al. Vitamin A decreases the incidence and severity of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in rats [J]. *The American Journal of Physiology*, 1999, 277(2):L423-L429.
- [14] Major D, Cadenas M, Fournier L, et al. Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia [J]. *Pediatric Surgery International*, 1998, 13(8):547-549.
- [15] Montedonico S, Sugimoto K, Felle P, et al. Prenatal treatment with retinoic acid promotes pulmonary alveologenesis in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia [J]. *Journal of Pediatric Surgery*, 2008, 43(3):500-507.
- [16] Kosiński P, Wielgo M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management [J]. *Ginekologia Polska*, 2017, 88(1):24-30.
- [17] Thébaud B, Azancot A, De Lagausie P, et al. Congenital diaphragmatic hernia: antenatal prognostic factors: does cardiac ventricular disproportion in utero predict outcome and pulmonary hypoplasia? [J]. *Intensive Care Medicine*, 1997, 23(10):1062-1069.
- [18] Smith LJ, McKay KO, Van Asperen PP, et al. Normal development of the lung and premature birth [J]. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2010, 11(3):135-142.
- [19] De Koninck P, Gomez O, Sandaite I, et al. Right-sided congenital diaphragmatic hernia in a decade of fetal surgery [J]. *BJOG*, 2015, 122(7):940-946.
- [20] Graham G, Devine PC. Antenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia [J]. *Semin Perinatol*, 2005, 29(2):69-76.
- [21] Benachi A, Cordier AG, Cannie M, et al. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2014, 19(6):331-337.
- [22] Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al. Antenatal-CDH-Registry Group. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30:67-71.
- [23] Deprest J, Brady P, Nicolaides K, et al. Prenatal management of the fetus with isolated congenital diaphragmatic hernia in the era of the TOTAL trial [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2014, 19(6):338-348.
- [24] Victoria T, Bebbington MW, Danzer E, et al. Use of magnetic resonance imaging in prenatal prognosis of the fetus with isolated left congenital diaphragmatic hernia [J]. *Prenatal Diagnosis*, 2012, 32(8):715-723.
- [25] 吕俊健, 何秋明, 钟微, 等. 胎儿期 MRI 测量预测肺容积比对照侧先天性膈疝患者预后的诊断价值 [J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(11):745-749.
- [26] Gorincour G, Bouvenot J, Mourot MG, et al. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2005, 26(7):738-744.
- [27] Büsing KA, Kilian AK, Schaible T, et al. Mr relative fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: survival and need for extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Radiology*, 2008, 248(1):240-246.
- [28] 林士连, 吕俊健, 何秋明, 等. 胎儿膈疝不同程度分级的临床特征及预后 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(9):832-836.
- [29] Ruano R, Lazar DA, Cass DL, et al. Fetal lung volume and quantification of liver herniation by magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2014, 43(6):662-669.
- [30] Phillips R, Meier M, Shahi N, et al. Correction to: the novel fetal MRI O/E CLV versus O/E LHR in predicting prognosis in congenital diaphragmatic hernias: can we teach an old dog new tricks? [J]. *Pediatric Surgery International*, 2022, 38(2):357.
- [31] Lakshmy RS, Agnees J, Rose N. The upturned superior mesenteric artery sign for First-Trimester detection of congenital diaphragmatic hernia and omphalocele [J]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2017, 36(3):583-592.
- [32] 杨鑫, 李恩琦, 苏小微, 等. 早孕期肠系膜上动脉走行异常预测先天性膈疝的临床价值 [J]. *中华围产医学杂志*, 2019(8):587-590.
- [33] 杨鑫, 李恩琦, 刘焕玲, 等. 孕早期超声测量胎儿腹主动脉与肠系膜上动脉夹角用于预测先天性膈疝 [J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(1):120-123.
- [34] Pierro M, Thébaud B. Understanding and treating pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2014, 19(6):357-363.
- [35] Kehl S, Siemer J, Brunnemer S, et al. Prediction of postnatal outcomes in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernias using different lung-to-head ratio measurements [J]. *Ultrasound Med*, 2014, 33(5):759-767.
- [36] Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2009, 34(3):304-310.
- [37] Deprest JA, Nicolaides K, Gratacos E. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia is back from never gone [J]. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2011, 29(1):6-17.
- [38] Bouchghoul H, Dumery G, Russo FM, et al. Optimal gestational age at delivery in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2021, 57(6):968-973.
- [39] 党坚, 龙育, 卢雄才, 等. 先天性膈疝的微创手术治疗进展 [J/OL]. *微量元素与健康研究*, 2022(4):74-76.
- [40] Victoria T, Danzer E, Oliver ER, et al. Right congenital diaphragmatic hernias: is there a correlation between prenatal lung volume and post-natal survival, as in isolated left diaphragmatic hernias? [J]. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 2018, 43(1):12-18.

(收稿日期:2022-03-29 编辑:吕永胜)