

# ACOG 妇产科临床处理指南（NO. 44）：神经管缺陷

**译者：**陈燕（河北联合大学附属医院）      **审校：**陈慧（中山大学孙逸仙纪念医院）

**来源：** Int J Gynaecol Obstet. 2003 Oct;83(1):123-33.

神经管缺陷（NTDS）是指先天性的大脑和脊柱的结构异常，这种异常可以单独出现也可与其他畸形同时出现，或者是遗传综合征的一个表现。单独 NTDS 发生率约为 1.4-2/1000 次妊娠，是世界上第二常见的先天畸形（心脏畸形占首位）。美国每年大约有 4000 胎儿受累，这些胎儿中有三分之一被引产或者自然流产。无脑儿占到所有神经管缺陷的半数，这类患者不能存活，80-90% 的脊柱裂的患者经治疗后能以不同程度的残疾存活。更重要的是，神经管缺陷是目前很少几类有可能早期预防、广泛进行产前筛查和诊断并且正尝试进行产前治疗的出生缺陷。

## 【背景】

### 胚胎学

神经板在妊娠第三周出现，之后形成神经皱褶、在中线融合形成神经管。现有研究表明，动物和人类的神经管闭合可发生在多个之后要融合的部位，缺陷可能是由于某个部位不能闭合或者两个部位不能融合。正常情况下，受孕后第四周末（末次月经后六周）完成神经管闭合，而此时许多人并未意识到自己已经怀孕。

### 病理生理学

神经管缺陷可以分为颅脑的脊柱的缺陷（见表 1），颅脑缺陷包括头盖骨、头皮和脑组织的形成异常。这些异常，除了轻度脑膨出，都是致死畸形。脊柱裂指神经管尾部异常，包括脊髓、脑脊膜、脊椎的异常，多数情况患者能生存。影响脊柱的神经管缺陷合并脑室扩大，通常是 II 型 Arnold-chiari 畸形的结果<sup>[3,6,7]</sup>。

表 1 神经管缺陷的病理生理学

神经管缺陷	畸形
颅脑	
无脑儿	神经皱褶的头端未融合，脑、颅、皮肤的部分或全部缺失，
露脑畸形	头盖骨、头皮未形成，异常的脑组织外露
脑膨出	头盖骨未形成，脑组织涌入膜囊
枕骨裂露脑畸形	颈椎和上段胸椎缺陷，异常的脑组织翻转入上段脊柱
脊柱	
脊柱裂	神经管尾部未融合，通常是 3-5 节连续的脊椎；脊髓或脑脊膜或二者暴露于羊水中
脑脊膜膜突出	神经管尾部未融合，脑脊膜外露
脑脊膜脊髓膨出	神经管尾部未融合，脑脊膜和神经组织外露
脊髓裂	神经管尾部未融合，压迫的神经组织外露
脊柱全裂	椎弓未融合，全部脊髓外露
颅脊柱裂	无脑儿和脊柱裂共存

### 神经管缺陷的临床结局

由于脑室扩大导致的颅内压升高可经放置脑室-腹腔引流而缓解。多数患脊柱裂和脑室扩大的新生儿需要在出生后 1 年内接受引流手术，其中至少三分之二在一生中需要多次急诊重复引流手术<sup>[8,9]</sup>。Arnold-chiari 的恶化，部分是由于后颅窝小、导致严重甚至致命的神经功能受限进而引起呼吸和吞咽异常，手术缓解后颅窝压力则风险极大。

出生后积极治疗，包括生后 48 小时内手术关闭缺陷。因脊柱裂导致的运动和感觉受限恢复程度可由病变位置预测，部位越高，预后越差。多数在胸椎水平病变的患者仅能依靠轮椅生活，而 90%的病变在骶椎水平的患者可以行走。

一项随访了 101 例脑脊膜脊髓膨出儿童的研究发现，有股四头肌功能（L2，L3，L4 正常）的 85%可独立行走，另 8%可家中行走、仅在公共场所使用轮椅。相比之下，那些股四头肌功能缺陷者仅 9%偶尔行走。

多数脊柱裂患者，即使病变位置低，都会有直肠和膀胱功能受损。泌尿系感染和结石是常见的慢性病，甚至可由脓肿和肾衰导致死亡<sup>[12]</sup>。性功能障碍是由于生殖道感觉缺失和勃起和射精困难<sup>[13]</sup>。内分泌异常、栓系脊髓、驼背、脊髓空洞症、延髓空洞症可由神经缺陷以及其修复所致。至少三分之一的 NTD 乳胶严重过敏，接触后会有致命反应<sup>[3]</sup>。

尽管多数脊柱裂的孩子智商正常，但智力会受影响<sup>[6]</sup>。曾有几个学者报道，没有了颅内压升高，脊柱裂孩子的脑室体积和智力没有相关性<sup>[8,15]</sup>，但是可能出现由于神经系统感染或者引流不畅导致颅内压升高会引起神经功能减少。一项包含 167 例脊髓发育不良孩子的研究发现，没有脑积水的平均智商 102，有脑积水需要分流手术的平均智商 95，做过分流手术并且有过感染的平均智商 73<sup>[15]</sup>。智力下降也与术中并发症和其他神经外科手术有关。

## 病因

独立的 NTD 是基因易感性和环境因素共同作用的结果<sup>[16]</sup>。基因易感性的证据是 NTD 在某些家庭易发，有了一个 NTD 孩子的父母生育下一个相同或相似缺陷孩子的分析明显增加（表 2）<sup>[17]</sup>。然而，仅 5%的 NTD 有阳性家族史，超过 90%的无阳性家族史，可能是因为遗传易感性的个体未暴露于足以使后代缺陷的环境中。因此，多数人直到生出异常的孩子才意识到自己是高危个体。

• 只有在妊娠的最初 28 天，也即神经管形成之时的环境影响才可导致缺陷。与 NTD 有关的已知因素包括：地域、种族、饮食、致畸原暴露、母亲糖尿病、母亲高热<sup>[19-23]</sup>。NTD 高发地区包括不列颠群岛、中国、埃及、印度。某些种族也是高危，比如一项来自加利福尼亚地区 5 年的人口资料表明，西班牙女性（1.2/1000，95% CI 1.04-1.21），高加索女性（0.96/10000，95% CI 0.89-1.04）是高风险人群，非洲-美洲（0.75/10000，95% CI 0.59-0.91）和亚洲女

性（0.75/10000，95% CI 0.60-0.90）是低风险人群。某些种族差异可能反映了地域、饮食以及基因易感性的差别。比如，住在印度的锡客人比住在加拿大的锡客人发病率高两倍<sup>[17]</sup>。

• 独立的NTD常与叶酸代谢异常有关，这将在以后讨论。遗传综合征中的NTD更可能是遗传原因而不是叶酸代谢异常，这包括Meckel-gruber, Robert, Jarcho-levin和HARD综合征，以及13三体，18三体，三倍体。泄殖腔外翻？和骶尾部的畸胎瘤常与脊柱裂同时出现，羊膜带可导致脊柱裂和无脑儿。

表2 神经管畸形的复发风险

受累亲属	无脑儿和脊柱裂的风险%
没有兄弟姐妹	
父母都不是	0.3
父母之一是	4.5
父母都是	30
一个兄弟姐妹	
父母都不是	4
父母之一是	12
父母都是	38
二个兄弟姐妹	
父母都不是	10
父母之一是	20
父母都是	43
一个兄弟姐妹和一个二级亲属	
父母都不是	7
父母之一是	18
父母都是	42
一个兄弟姐妹和一个三级亲属	
父母都不是	5.5
父母之一是	16
父母都是	42

## 叶酸的意义

对 NTD 影响最重要的是饮食，特别是叶酸的摄入。早就知道怀 NTD 的孕妇血浆 B<sub>12</sub> 和叶酸水平较低，许多导致 NTD 的因素比如苯妥英钠、氨蝶呤、卡巴咪嗪都是影响了叶酸代谢。有研究表明妊娠前补充叶酸会降低胎儿 NTD 的复发<sup>[26-29]</sup>。然而，直到 1991 年医疗研究协会维生素学组发表了一项在七个国家 33 个中心的大型、前瞻性、随机、双盲的叶酸补充实验后，叶酸的好处才被广泛认可<sup>[30]</sup>，一共 1817 位有过 NTD 妊娠史的高危女性纳入实验，随机分配到接受叶酸、其他维生素、二者全有、二者全无各个组。结果，从妊娠前到妊娠 12 周每天 4mg 叶酸复发风险降低了 72%，（OR 0.28, 95% CI 0.15-0.53）。

医疗研究协会的研究包含的女性仅限于有过 NTD 妊娠史的，这部分人占到 NTD 的 5%。另有一项双盲的、安慰剂做对照的随机研究发现，受孕前后补充叶酸也降低了 NTD 的第一次发生率<sup>[31]</sup>。这之后在受孕前后补充叶酸预防 NTD 的发生和复发被许多研究证实<sup>[32, 33]</sup>。

正在研究有关叶酸代谢和 NTD 关系的基因基础。需要叶酸的最重要的代谢反应是同型半胱氨酸转化为蛋氨酸，有证据表明这一通路与 NTD 的起源密切相关。有研究表明，曾生育过 NTD 的双亲其患病后代更有可能携带在编码四氢叶酸还原酶的基因位点突变，比如，在荷兰，14-16%的母亲、10-15%的父亲、13-18%的脊柱裂孩子是四氢叶酸还原酶突变基因的纯合子，正常人群这一发生率仅为 5%<sup>[34-36]</sup>。这一酶的其他突变具有相似效果<sup>[36]</sup>，所以，补充叶酸似乎有可能帮助克服酶的缺陷，并产生更多正常水平的同型半胱氨酸和足够的蛋氨酸<sup>[21]</sup>，蛋氨酸因其提供甲基而重要，甲基是基因调节和组织生长和发育的许多代谢反应所必须的。

### 【临床考虑和建议】

补充叶酸对于预防 NTD 有用吗？

目前公认叶酸对于预防独立的 NTD 有益，但必须在孕前至胎儿发育的前 4 周一直服用。因为神经管在末次月经后一个月已经基本形成，所以，在已知妊娠后开始用叶酸是不够的。尽管生育年龄应建议富含叶酸饮食，但有研究认为食物中叶酸不会升高血浆中叶酸水平，因此建议额外补充叶酸。正在开展包括剂量的特殊建议的研究。

1991 年，疾病控制和预防中心建议所有有过 NTD 妊娠史的女性在孕前和孕后第一妊娠阶段口服 4mg 叶酸。第二年，美国公共健康协会建议所有可能妊娠女性每日口服 400  $\mu\text{g}$  叶酸，许多协会包括妇产科协会都采纳了这一建议。

事实上很少有人例行公事般的补充叶酸，尽管女性怀孕后会补充叶酸，但超过半数的妊娠史非计划的，在这些人知道怀孕前、在补充叶酸前神经管已经形成，所以，大多数人并没有从这一预防建议中获益。从 1998 年 1 月，美国食品与药品管理局要求谷物中配方叶酸。由于这一要求，标准饮食的女性平均每日多摄取了 200  $\mu\text{g}$  叶酸<sup>[40]</sup>。

尽管谷物配方叶酸增加了全美叶酸摄入，许多权威人士认为目前的配方水平不足以预防 NTD。一项对 13 个发表的研究进行分析后认为：叶酸和 NTD 预防有剂量反应关系<sup>[41]</sup>，西方女性基线叶酸水平大约为 5ng/ml（正常范围 6-20 ng/ml），这一分析认为每日多摄取 200  $\mu\text{g}$  叶酸仅能减少 20%的 NTD<sup>[41]</sup>。这一结果正被美国公共健康协会所支持。后者证实，自从谷物配方实施，美国的 NTD 仅降低了 19%<sup>[42]</sup>。

现在建议生育年龄女性每日补充 400  $\mu\text{g}$  叶酸。现有数据计算预测对低危女性 400  $\mu\text{g}$  叶酸的建议可降低 36%的 NTD，这一研究还发现，目前对高危女性的 4 mg 建议，能减少 82%的 NTD，5 mg 则能减少 85%的 NTD<sup>[41]</sup>。

补充高剂量的因素被认为是风险极小的，即使非常高剂量的叶酸也是无毒的，会很快经尿排泄。曾有人担心补充叶酸会掩盖恶性贫血的症状以及延误治疗，然而，叶酸不会掩盖这一疾病的典型神经病变。目前，12%的恶性贫血仅出现神经病变症状<sup>[43]</sup>，补充叶酸后，这一比例增加，但尚无证据表明在患恶性

贫血后开始补充叶酸会导致不可逆损害<sup>[44]</sup>。小部分服用抗惊厥药物（苯妥英钠、氨蝶呤、卡巴咪嗪）女性的血药浓度低，在服用叶酸期间惊厥频率增加<sup>[45]</sup>，因此需要检测血药浓度、增加药量来避免这一并发症。

一些复合维生素和多数产前维生素包含 400 μg 叶酸，应该通过增加服用叶酸而不是过多的复合维生素来达到高叶酸水平，特别是，高剂量的维生素 A 是致畸的，孕期女性每日摄取量不超过 5000 IU，这正是一片复合维生素中和含量。

### 哪种 NTD 不受叶酸影响？

仅有有限的证据表明补充叶酸不能降低那些孕末期高血糖、早孕期高体温或者服用丙戊酸女性生育 NTD 的风险。对高血糖女性的机制尚不明确，可能与抑制了胎儿糖酵解、在胚胎发育或者胚囊转化过程中花生四烯酸或者肌醇的功能缺陷有关<sup>[23]</sup>。尽管产生影响的强度和时间以及作用机制尚不明确，已认定早孕期母亲发热以及桑拿会增加 NTD 的风险（2.6–6.2 倍），早孕期服用丙戊酸女性生育脊柱裂的风险为 1–2%，机制与其他抗惊厥药物不同<sup>[19]</sup>。非整倍体或者遗传综合征的胎儿出现 NTD 可能是特征基因异常的结果，不能通过叶酸来预防。

### 母亲血浆 AFP 检测对预测 NTD 有用吗？

89–100% 的 NTD 胎儿的母体羊水和血中 AFP（MSAFP）升高<sup>[47]</sup>。许多大型的前瞻性 MSAFP 筛查研究表明，多数 NTD 妊娠可被升高的 MSAFP 发现，通常超过单胎妊娠中位数的 2.5 倍。

因为超过 90% 的 NTD 孩子没有家族史和明显的高危因素，作为非整倍体筛查的一部分，MSAFP 也可能发现患病胎儿。多数筛查方案致力于发现更多阳性胎儿而不过度增加假阳性率，这需要一个在敏感性和特异性之间的权衡。当筛查阳性阈值定在中位数的 2.5 倍，阳性率在 5% 或更低，大约诊断出 85% 的单胎和 80% 的双胎 NTD。假阳性率可通过筛查 MSAFP 前超声核实孕周、识别多胎和宫内死亡来降低。

## 如何建立 NTD 诊断?

母亲血浆 AFP 检测是筛查 NTD 的有效手段，应在妊娠女性中推广，除非她准备做羊水穿刺做染色体异常和基因病的产前诊断。MSAFP 是筛查实验，所以有很高的假阳性率，阳性结果中仅有 2% 患 NTD，而且需要进行诊断实验。MSAFP 水平高于预计值（通常 2-2.5MOM）应该建议进行遗传咨询和诊断实验。已知有高危因素的女性，包括先前妊娠过 NTD、阳性家族史、用药、糖尿病或其他危险因素，可直接进行诊断实验。因为这些高危女性不论 MSAFP 结果如何都将进行诊断实验，MSAFP 作为筛查手段意义不大，但对于评估胎儿仍有帮助。

对 MSAFP 结果阳性女性的传统筛查手段是羊水穿刺。如果羊水中 AFP 升高，则检查是否有乙酰胆碱酯酶。羊水中高 AFP 同时乙酰胆碱酯酶阳性考虑诊断 NTD。在一项近 10000 例单胎妊娠 14-23 周已知妊娠结局的研究发现，羊水中乙酰胆碱酯酶水平检测可发现 100% 的无脑儿、100% 的开放性脊柱裂、20% 的腹壁缺损，假阳性率为 2.2/1000。

羊水穿刺的优点是可获取羊水来检查胎儿核型。有研究认为升高的 MSAFP 即可独立预测胎儿非整倍体高风险<sup>[53]</sup>。在升高的 MSAFP 妊娠，胎儿非整倍体的发生率分别是：超声正常的为 0.61%，超声异常的为 16%<sup>[54, 55]</sup>。在所有高危女性中行羊水穿刺可发现 98% 的 NTD，发现 100% 的非整倍体。但是，考虑到 MSAFP 筛查较高的假阳性率，对所有高危女性普遍羊水穿刺将意味着许多人将承受不必要的羊水穿刺，尽管中孕期羊水穿刺相对安全，术后流产率约为 1/200。

自从 MSAFP 筛查开展以来，超声技术已不断进步。拥有专家的产科超声中心在诊断 NTD 上有极高的敏感性和特异性，特别是在高危女性。许多中心已经对高危女性提供特殊的超声作为诊断实验<sup>[57]</sup>。在有经验的超声医生，单独超声诊断 NTD 的敏感性可达 97%，特异性达 100%<sup>[57]</sup>。然而在经验不足的超声医生，超声仅是一个有较高假阴性率的筛查方法，在一个多中心的针对低危女性的筛查，在三级医院仅有 35% 的畸形、在非三级医院仅 13% 被发现，8 例 NTD 发现出了 7 例。



为了获得两种检测方法的优势并且降低风险，许多中心现在首先对所有高危孕妇先行特殊超声检查，之后仅对其中一部分行羊水穿刺。如果经过高质量超声检查未发现胎儿缺陷，可以与患者讨论羊水穿刺和特殊超声的利弊。考虑到与MSAFP水平相关或者家族史的风险，以及特殊超声检查的质量，患者的年龄、意愿，可做出行有创检查的决定。许多高危患者在重新评估了特殊超声检查后放弃羊水穿刺。羊水穿刺适用于那些发现了胎儿缺陷或者发现胎儿不乐观或者超声对于诊断无助时做确认<sup>[59]</sup>。因为MSAFP升高的水平与胎儿畸形直接相关，所以MSAFP升高者建议行羊水穿刺。MSAFP水平为2.5MOM，胎儿异常的风险是3.4%，MSAFP水平为7MOM，胎儿异常的风险增加到40.3%（表3）<sup>[60]</sup>。一些NTD高危的孕妇由于胎儿为非整倍体高危故也选择羊水穿刺。一些专家质疑将超声作为诊断工具而建议所有MSAFP升高者行羊水穿刺。

表3 孕妇不良妊娠结局与高MSAFP的相对危险度

孕妇不良妊娠结局	相对危险度
开放神经管缺陷	225
其他异常	4.7
胎儿死亡	8.1
新生儿死亡	4.7
低出生体重	4.0
新生儿合并症	3.6
羊水过少	3.4
早剥	3.0
先兆子痫	2.3

#### 对NTD胎儿产科处理和分娩途径上有特殊考虑吗？

除非产科干预，多数脊柱裂胎儿将足月分娩。胎儿脊柱裂不增加子宫-胎盘灌注不足、羊水过少的风险，无脑儿由于吞咽减少所以与羊水过多有关。没有证据表明产前单独筛查NTD能改善妊娠结局。而且，结构异常的胎儿常出现难以解释的胎心异常<sup>[64]</sup>。系列超声检查检测胎儿发育和脑室体积有助于制定分娩计划。

脊柱裂胎儿应该在有新生儿重症监护条件和能处理脊柱缺陷以及紧急并发症能力的医院分娩，有证据表明这将使结局稍好<sup>[65]</sup>。由于 NTD 患者有发展成严重甚至威胁生命的对乳胶过敏的风险<sup>[3]</sup>，所以处理新生儿必须带无乳胶手套。通常首选足月分娩。然而，一旦可确认肺成熟，对于快速增大脑室的胎儿可在足月前引产并留置脑室-腹腔分流。每一例都应与富有经验的专家和神经外科、新生儿科机构进行会诊咨询。

由于神经功能障碍或者脑积水的增大头颅导致的臀先露在孕妇中常见并合并脊柱裂，对于臀先露的 NTD，剖宫产是公认标准<sup>[66]</sup>。头先露的最佳分娩方式仍有争议。没有有关头先露的脊柱裂胎儿行阴道分娩和剖宫产比较的前瞻性随机研究，目前所有文献是回顾性并且带有偏倚。至少五份代表了总共 400 例患者，他们认为阴道分娩不会对新生儿结局不利，但另一份 200 例病人的大型研究则观点相反<sup>[66-71]</sup>。

有关该内容的研究同时也因缺乏长期随访而受限，由于及时早期治疗了 NTD 其神经功能不能恢复仍很常见，所以随访在评价治疗效果时很必要。因为不知道分娩方式对新生儿有无影响、如何影响，所以，做出分娩时机和分娩方式的决定应与富有这方面经验的专家咨询会诊，包括母婴药物专家、新生儿科专家、小儿神经外科专家。

### 对 NTD 胎儿手术有意义吗？

“二次打击假说”认为对 NTD 出现神经损害的可能原因为：第一次打击是发育异常导致开放性脊柱裂，第二次打击是感染以及神经组织由于暴露下羊水中、胎儿活动、与子宫壁接触、分娩的压力所致的损害。第一次打击一旦发生，则产前干预无法消除其影响，但研究者正试图在子宫内关闭胎儿脊柱裂，理论上能预防第二次打击造成的伤害<sup>[72]</sup>。

在 1997-2002，美国四个中心大约实施了 220 例子宫内脊柱裂手术。这些研究不是随机的，通常选择胎儿病变位置在胸椎以下。这一队列研究的数据没有提示对排尿、排便、行走能力的改善<sup>[73, 74]</sup>。不过这些孩子似乎更少或者至

少推迟了分流手术。他们似乎在子宫内手术后形成后脑的脑疝程度上有改善，这一点如能证实，则有助于由于恶化的 II 型 Arnold-chiari 畸形所致的严重病率和死亡率<sup>[75,76]</sup>。由于队列中的选择偏倚和不标准的神经外科随访，很难说分流的医学需求是真正降低了还是脑疝减少了，脑疝减少与改善功能是一致的。

母-胎外科是有风险的，母亲要承担双倍所有手术相关的风险（麻醉并发症、出血、膀胱损伤、绒毛膜炎）。首先，在第二妊娠期末期切开宫体取出胎儿，因为宫体切开增加子宫破裂风险，所以该患者此次妊娠以及以后妊娠都需剖宫产<sup>[77]</sup>。

对胎儿最明显的潜在并发症就是早产和继发并发症<sup>[76]</sup>。接受宫内手术的胎儿大约在 33 周分娩，其中约 40%在 32 周之前分娩<sup>[75,76,78]</sup>。一项 29 例接受宫内手术的研究表明，早产率为 50%，早产胎膜早破为 28%，48%为羊水过少，对照组仅 4%有这些并发症<sup>[78]</sup>。一项 33 例行宫内手术的并且已知神经系统结局的研究发现，21%的胎儿出现额外的中枢神经损伤<sup>[79]</sup>。协同因素包括术中胎心慢、明显的母亲失血、母亲呼衰或高血压、新生儿高血压、子宫收缩以及应用特布他林和硝酸甘油。

有关接受宫内手术的母亲和新生儿的长期并发症的信息刚刚开始收集，从一家大型胎儿手术中心的 70 例的数据表明，宫内手术对生育力无长期影响<sup>[80]</sup>。然而有报道宫内行脑脊膜脊髓膨出修补术的胎儿发生早期绳样脐带的几率增加<sup>[81]</sup>。父母亲在手术前必须理解这些风险并且意识到潜在的其他并发症。

有关对脊柱裂胎儿进行宫内手术的伦理学问题很复杂，目前正在研究。2003 年开始的前瞻性、随机性、针对产前外科手术修补脊柱裂的研究得到国家健康部支持，期望能解决这一问题。

## 【建议小结】

下列建议基于良好并一致的科学证据（A）：

- 建议围孕期补充叶酸，可降低 NTD 的发生和复发。

●因单纯靠营养来源不足，低危女性建议每日补充 400  $\mu\text{g}$  叶酸。考虑到维生素 A 的毒性，高剂量叶酸不应从过量的复合维生素中获得。

●对生育过 NTD 的高危女性，建议每日补充 4 mg 叶酸。

●母血清甲胎蛋白对筛查 NTD 有效，建议所有孕妇行母血清甲胎蛋白检测。

下列建议基于有限或不一致的科学证据（B）：

孕母血清 AFP 升高应行超声检查来进一步评价 NTD 的风险。

NTD 胎儿应在能处理所有新生儿并发症的医院分娩，

下列建议基于初步共识和专家意见（C）：

补充叶酸的理想剂量尚未在前瞻性临床研究中评价。目前建议生育年龄女性每日补充 400  $\mu\text{g}$  叶酸。

NTD 胎儿的分娩方式因人而异，没有数据表明何种方式结局更好。

参考文献(略)