

复杂性单绒毛膜双胎妊娠的产前诊断及妊娠结局

商梅娇 周祎* 黄林环 黄轩 罗艳敏 陈坤兰 石晓梅 陈宝江 方群

(中山大学附属第一医院妇产科胎儿中心,广东 广州 510080)

【摘要】 目的 分析复杂性单绒毛膜双胎妊娠的产前诊断结果及其妊娠结局。方法 回顾性分析2005年8月至2012年1月在本中心行羊膜腔穿刺的56例复杂性单绒毛膜双胎妊娠病例,分析其染色体核型结果及妊娠结局。结果 ①56例复杂性单绒毛膜双胎妊娠病例,3例失访,入选病例53例。53例双胎均为单绒毛膜双羊膜囊(MCDA)双胎,43.4%(23/53)病例分别行双羊膜囊穿刺,余30例仅行单羊膜囊穿刺,平均羊膜腔穿刺孕周为(23.0±3.6)周。②根据超声诊断,将53例复杂性单绒毛膜双胎分组,TTTS组24例(45.3%),sIUGR组15例(28.3%)及TRAP组14例(26.4%)。18例行选择性减胎术,其中3例行射频消融减胎术,15例行脐带双极电凝减胎术。③共有106例胎儿,获得72例(67.9%)胎儿羊水标本,行染色体核型分析,染色体异常率为2.8%(2/72),核型分别为46XY[14]/46XX[36]和47,XY,+18。④追踪被保留的53例胎儿妊娠结局,1例胎儿流产,17例胎儿引产,25例胎儿早产和10例胎儿足月产,平均分娩孕周为(35.0±2.8)周。18例减胎术均成功完成,分娩12例活婴新生儿,平均分娩孕周为(35.6±3.2)周,平均出生体重为2.3kg,总存活率为66.7%。对比2组足月产的比率,减胎组高于未减胎组,但是无统计学意义(50% VS 17.4%, $P=0.059$)。结论 复杂性单绒毛膜双胎妊娠,尤其是可能行宫内介入治疗的病例有必要行介入性产前诊断;双胎产前诊断应对2个胎儿分别取样查各自胎儿的染色体核型;双胎行羊膜腔穿刺在严格把握指征和掌握熟练的穿刺技术前提下是可行且相对安全的;复杂性单绒毛膜双胎宫内选择性减胎可延长孕周,改善妊娠结局。

【关键词】 复杂性单绒毛膜双胎妊娠;羊膜腔穿刺;染色体核型;选择性减胎;妊娠结局

【中图分类号】 R714.23 **【文献标识码】** A

【Abstract】 **Objective** To analyze the karyotype results and the pregnancy outcomes of complicated monochorionic twin pregnancies after amniocentesis. **Method** Retrospective study of the karyotype results and the pregnancy outcomes of 56 complicated monochorionic twin pregnancies performed amniocentesis from August 2005 to Jan 2012 in Fetal Medicine Center of the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University. **Results** ① Among 56 complicated monochorionic twin pregnancies with amniocentesis, 3 were excluded for unknown outcome. The remaining 53 complicated twin pregnancies were all monochorionic diamniotic (MCDA) twins. Twenty-three(43.4%) of the twins had two taps while the rest twins only had one tap. And the mean gestational age at the time of the procedure was (23.0±3.6) weeks. ② According to the diagnosis of the ultrasound, the 53 complicated monochorionic twins were divided into TTTS(24 cases, 45.3%),sIUGR(15 cases, 28.3%) and TRAP(14 cases, 26.4%). Selective feticide were performed on 18 cases, including 3 cases of radiofrequency ablation and 15 cases of bipolar cord coagulation. ③ For all the 106 fetuses included, 72 karyotype results were recruited and 2(2.8%) abnormal chromosomal which were 46XY[14]/46XX[36] and 47,XY,+18 were detected. ④ The follow-up of the pregnancy outcome showed 1 case of abortion, 17 cases termination of pregnancy, 25 cases of premature delivery and 10 cases of term labor. The mean gestational age at delivery was (35.0±2.8) weeks. All 18 cases of selective ter-

* 通信作者:周祎,E-mail:zhouyifm@163.com

mination were technically successful. Overall survival was 66.7% with 12 live newborns. The mean gestational age at delivery was (35.6±3.2) weeks and the mean birth weight was 2.3 kg. Comparing the rate of term labor between the cases with selective feticide and those only with amniocentesis, the former was better than the latter, but without statistical significance (50% VS 17.4%, $P=0.059$). **Conclusions** Our study showed that intervention prenatal diagnosis were necessary for complicated monochorionic twins especially for possible intrauterine intervention. Performing two taps is recommended for amniocentesis in twin pregnancy for analyze. It is feasible and relatively safe to perform amniocentesis in twin pregnancies with rigorous indication and experienced technique. The selective termination of one fetus in complicated monochorionic twins would prolong the gestational age of delivery and improve the pregnancy outcomes.

【Key words】 complicated monochorionic; twin pregnancy; amniocentesis; karyotype; selective feticide; pregnancy outcome

近年来,由于妇女生育年龄普遍提高、辅助生殖技术的普及与促排卵药物的使用,使得双胎妊娠的发生率明显提高,双胎妊娠的发生率约为自然妊娠的3倍。双胎妊娠特别是单绒毛膜(MC)双胎妊娠的胎儿容易出现各种双胎特有的并发症,如双胎输血综合征(twin to twin transfusion syndrome, TTTS)、选择性宫内生长受限(selective intrauterine growth restriction, sIUGR)、双胎贫血多血序列征(twin anemia polycythemia sequence, TAPS)、双胎反向动脉灌注序列征(twin reversed arterial perfusion sequence, TRAP),出现以上并发症的双胎妊娠即为复杂性双胎妊娠。双胎妊娠的胎儿是高危胎儿,其流产率、早产率、围生期死亡率、胎儿畸形率、染色体异常的风险均明显升高。这些潜在的风险提醒我们要加强双胎妊娠胎儿结构畸形排查及准确的胎儿核型产前诊断。现本文就复杂性单绒毛膜双胎妊娠介入性产前诊断及妊娠结局进行分析讨论。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2005年8月至2012年1月就诊中山大学附属第一医院胎儿中心并行羊膜腔穿刺的56例复杂性单绒毛膜双胎妊娠,剔除失访病例3例。53例单绒毛膜双胎均为单绒毛膜双羊膜囊(MCDA)双胎,41例为自然受孕,2例为辅助生殖,余10例受孕方式不详。43.4%(23/53)病例行双羊膜囊穿刺,余30例因双胎之一羊水过少仅行另一胎儿单羊膜囊穿刺。羊膜腔穿刺平均孕周为(23.0±3.6)周,孕妇平均年龄为(28.7±4.6)岁。

1.2 研究方法 所有在本中心行介入性产前诊断的复杂性双胎妊娠,均已在本院行胎儿超声检查并确定绒毛膜性质为单绒毛膜性双胎。患者在知情同意后于超声介导下行羊膜腔穿刺术,抽取羊水20 ml行羊水细胞培养和G显带染色体核型分析。我们均建议患者行双胎羊膜囊穿刺检测双胎染色体核型,部分病例由于一胎羊水量过少仅行另一胎儿单羊膜囊穿刺。部分病例根据病情需要加做染色体FISH检查、22q11微缺失或相关基因检测。

1.3 统计学方法 采用两独立样本的 t 检验及Fisher确切概率法进行数据检验。

2 结果

2.1 染色体核型结果 53例MCDA双胎病例根据超声诊断分为TTTS组24例(45.3%)、sIUGR组15例(28.3%)及TRAP组14例(26.4%)。106例胎儿中,67.9%(72例)胎儿行染色体核型分析,胎儿染色体异常率为2.8%(2/72),核型分别为46XY[14]/46XX[36]和47,XY,+18。14例TRAP中,4例行双羊膜囊穿刺查双胎染色体,余10例因无心胎羊水过少只获得泵血胎羊水,行羊水染色体培养,发现1例染色体异常,核型为46XY[14]/46XX[36](泵血胎,无心胎未查)。染色体核型为47,XY,+18胎儿的超声诊断为sIUGR合并小胎多发畸形(羊水过多、草莓头、小脑小、心脏扩大、三尖瓣轻度返流、脐膨出、脐带囊肿),其正常双胞胎染色体核型为46,XY。

2.2 宫内治疗 53例双胎,34.0%(18/53)实施选择性减胎术,其中3例行射频消融减胎术,15例行

脐带双极电凝减胎。18例实施选择性减胎术病例包括8例TRAP,9例TTTS,1例sIUGR。所有手术均成功。

2.3 妊娠结局 18例病例减胎术后,5.6%(1/18)术后13天流产,27.8%(5/18)引产(2例胎死宫内引产;1例术后5周因胎膜剥离、产前出血剖宫产取胎;1例术后2周出现宫内感染引产;1例因染色体异常引产)。12例分娩存活新生儿,6例早产,6例足月产,平均分娩孕周为 35.6 ± 3.2 周,平均出生体重为2.3kg,28~34周分娩4例,占33.3%,>34周分娩8例,占66.7%。减胎后总存活率为66.7%。

35例仅行产前诊断双胎的妊娠结局,术后无流产病例,1例因双胎胎死宫内引产,11例由于社会因素等引产,平均分娩孕周为(34.6 ± 2.5)周。53例复杂性双胎总平均分娩孕周为(35.0 ± 2.8)周。53例MCDA双胎总妊娠结局见表1。

表1 53例复杂性MCDA双胎的妊娠结局

	产前诊断及 选择性 减胎双胎	仅行产前 诊断双胎	所有复杂 性双胎	统计学 意义
病例数	18	35	53	
流产	1	0	1	
引产	5	12	17	
分娩活婴例数	12	23	35	
28~34周	4(33.3%)	12(52.2%)	16	$P=0.476^*$
>34周	8(66.7%)	11(47.8%)	19	
28~37周	6(50%)	19(82.6%)	25	$P=0.059^{**}$
≥37周	6(50%)	4(17.4%)	10	
平均分娩孕周	35.6 ± 3.2	34.6 ± 2.5	35.0 ± 2.8	$P=0.328^{***}$

注:*采用确切概率法对比减胎组和非减胎组28~34周与>34周分娩之间比率的差异

**采用确切概率法对比减胎组和非减胎组早产(28~37周)与足月产(>37周)之间比率的差异

***对比减胎组与非减胎组两组之间分娩孕周的差异

3 讨论

3.1 复杂性双胎介入性产前诊断的必要性 双胎妊娠中,双绒毛膜双胎(DCDA)约占70%,单绒毛膜双胎(MCDA或MCMA)约占30%^[1],相比之下,后者的妊娠结局较差。自然受孕的单绒毛膜双胎的发生率约为4/1000^[1]。单绒毛膜(MC)双胎约有15%发生TTTS,10%~30%发生sIUGR,10%出现一胎畸形,2%发生一胎宫内死亡(IUFD),1%发生TRAP^[2,3],这是其妊娠结局不佳的原因。本文研

究53例复杂性单绒毛膜双羊膜囊(MCDA)双胎,其中TTTS占45.3%(24/53)、sIUGR占28.3%(15/53)、TRAP占26.4%(14/53)。

14例TRAP双胎,行染色体检查的胎儿有18例,发现1例泵血胎染色体异常(其无心胎未查染色体),染色体异常发生率为5.6%。文献报道TRAP的发生率约为1/35 000~1/40 000^[2,3]。既往研究认为TRAP之一无心胎的染色体异常率极高,可达33%^[4]。Moore等^[5]学者曾统计了11例TRAP双胎的染色体核型结果,所有病例均检测了泵血胎及无心胎的染色体核型,发现有7例无心胎和1例泵血胎出现染色体非整倍体或多倍体。因此,对于TRAP双胎应当对泵血胎及无心胎分别取样检查各自的染色体核型。本文中由于多数无心胎羊水量少仅对4例TRAP同时进行了泵血胎及无心胎染色体核型检测,余10例未查无心胎染色体。与上述文献相比,我们研究中TRAP双胎的染色体异常率较低,与此有一定的关系。

TTTS、sIUGR的发生与双胎胎盘之间血管的吻合或胎盘份额分配不均关系密切,这部分病例建议行介入性产前诊断的原因并非染色体异常发生率高,而是因为该组病例有需要进一步宫内干预的可能,在宫内干预之前,我们应确保胎儿的染色体是正常的。当然,合并胎儿畸形或死胎的复杂性双胎也是介入性产前诊断的指征。因此,对于TRAP、合并胎儿畸形或死胎的复杂性双胎以及有可能行宫内干预的复杂性双胎,均建议行介入性产前诊断检测胎儿染色体核型。本文35例行羊膜腔穿刺(未行选择性减胎)的病例无1例流产,可见双胎羊膜腔穿刺是比较安全的。

MCDA双胎理论上应该有着相同的核型,然而也有报道MCDA双胎存在核型不一致的情况,多数为一胎Turner综合征,另一胎为正常的男性核型或女性核型^[6-10]。本研究中1例染色体异常为18三体的病例即为MCDA双胎核型不一致。因此,双胎产前诊断应对2个胎儿分别取样,除非确诊是单绒毛膜双胎且胎儿生长发育与结构没有异差。

3.2 复杂性双胎的宫内治疗 目前临床上对TTTS的处理方式主要包括期待治疗、羊水减量、选

择性减胎术(selective feticide)和胎儿镜下激光凝固交通血管(laser photocoagulation of communicating vessels),选择性减胎术包括射频消融减胎术(radio-frequency ablation, RFA)和脐带双极电凝减胎术(bipolar cord coagulation, BCC)。发生 sIUGR 的复杂性双胎,临床处理基本同 TTTS 相似,主要为期待治疗、激光治疗和选择性减胎术,减胎方法根据临床具体评估情况决定可采取 RFA 或 BCC。出现 TRAP 双胎,可采取期待治疗或选择性减胎,部分无心胎在期待过程中可出现自然减胎,若无心胎的血供丰富或生长速度较快,危及到正常供血胎的生命安全时,应考虑行选择性减胎术,无心胎的位置多数较固定,多数采取射频消融减胎术。

本文 53 例复杂性双胎,18 例选择行选择性减胎术,包括 8 例 TRAP,9 例 TTTS,1 例 sIUGR,其中 3 例行 RFA,15 例行 BCC,手术均获得成功。

3.3 复杂性双胎的妊娠结局分析 选择性减胎术后,常见的并发症有流产、胎膜早破、胎盘早剥、胎膜剥离、正常胎儿宫内死亡、早产等。既往研究报道减胎后保留胎胎死宫内的发生率为 13%^[11],一篇关于复杂性双胎减胎的综述报道则为 15%^[12],本研究有 2 例术后出现保留胎胎死宫内,发生率为 11.1%,与文献报道基本相似。本研究中分别发生 1 例术后 5 周胎膜剥离和产前出血和 1 例术后 2 周宫内感染而终止妊娠,发生率均为 5.6%。

费城儿童医院^[13]回顾性分析的 146 例复杂性双胎,包括严重 TTTS、sIUGR、TRAP 及双胎发育不一致,比较 88 例实施 BCC 与 58 例实施 RFA 的妊娠结局,其平均分娩孕周分别为 34.7 周和 33 周,28~34 周分娩的比例分别为 22.8%和 25.8%,>34 周分娩比例分别为 55.7%和 41.4%,胎儿存活率分别为 85.2%和 70.7%。荷兰莱顿大学胎儿医学 2013 年最新的报道总存活率为 67.2%,平均分娩孕周为 34 周^[14]。本文 18 例选择性减胎术,术后 12 例分娩活产新生儿,平均分娩孕周为(35.6±3.2)周,平均出生体重为 2.3 kg,≤34 周的早产 4 例,占 33.3%,>34 周分娩 8 例,占 66.7%,减胎后总存活率为 66.7%。本研究的数据与文献报道是相符的,当然我们需要积累更多的临床经验以及更

多的样本量来获得更好的妊娠结局。减胎后足月产的比率高于未减胎组,虽然未达到统计学意义(50% VS 17.4%, $P=0.059$),考虑与样本量较小有关,我们仍认为减胎后可延长分娩孕周,改善妊娠结局。减胎组的平均分娩孕周稍高于未减胎组,但无统计学意义($P=0.328$)。

综上所述,MCDA 双胎妊娠发生 TTTS、sIUGR、TRAP 等复杂性双胎的发生率很高,对于 TRAP 以及有可能进一步行宫内干预治疗的 TTTS 及 sIUGR 双胎应行产前诊断检测胎儿染色体核型,鉴于 MCDA 双胎也可出现双胎染色体核型不一致的情况,建议 MCDA 双胎行双胎羊膜腔穿刺检测双胎染色体核型。双胎羊膜腔穿刺在严格把握手术指征及掌握熟练的操作技术前提下是可行且相对安全的;宫内选择性减胎术可延长分娩孕周,改善妊娠结局;鉴于其术后并发症发生率较高,术前需同患者及家属充分交待病情及沟通。

参 考 文 献

- [1] Cleary-Goldman J, Dalton ME, Berkowitz RL. Prenatal diagnosis and multiple pregnancy[J]. *Semin Perinatol*, 2005, 29(5): 312-320.
- [2] Napolitani FD, Schreiber I. The acardiac monster. A review of the world literature and presentation of 2 cases[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1960, 80: 582-589.
- [3] James WH. A note on the epidemiology of acardiac monsters [J]. *Teratology*, 1977, 16(2): 211-216.
- [4] Hanafy A, Peterson CM. Twin-reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: case reports and review of literature[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1997, 37(2): 187-191.
- [5] Moore CA, Buehler BA, McManus BM, et al. Acephalus-acardiac in twins with aneuploidy[J]. *Am J Med Genet Suppl*, 1987, 3: 139-143.
- [6] Rogers JG, Voullaire L, Gold H. Monozygotic twins discordant for trisomy 21[J]. *Am J Med Genet*, 1982, 11(2): 143-146.
- [7] Dallapiccola B, Stomeo C, Ferranti G, et al. Discordant sex in one of three monozygotic triplets[J]. *J Med Genet*, 1985, 22(1): 6-11.
- [8] Perlman EJ, Stetten G, Tuck-Müller CM, et al. Sexual discordance in monozygotic twins[J]. *Am J Med Genet*, 1990, 37(4): 551-557.
- [9] Dixit A, Tanteles G, Ocraft K, et al. Monozygotic twins dis-

- cordant for trisomy 13: counselling and management issue [J]. J Perinatol, 2012, 32(8): 639-641.
- [10] Reuss A, Gerlach H, Bedow W, et al. Monozygotic twins discordant for trisomy 18 [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 38(6): 727-728.
- [11] Robyr R., Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation [J]. BJOG, 2005, 112(10): 1344-1348.
- [12] Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature [J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(2): 123-129.
- [13] Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, et al. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012, 40(3): 319-324.
- [14] van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, et al. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(6): 653-658.

编辑:葛玉纯

(收稿日期:2013-08-14)

读者 · 作者 · 编者

本刊对于稿件规范用语的要求

1. 摘要 论著性文章需附中、英文摘要,均为500字(词)以上。摘要必须包括目的、方法、结果(列出主要数据)、结论4部分,各部分冠以相应的标题。英文摘要应包括文题、文中所有作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市及邮政编码,其后加列国名。

2. 关键词 论著需分别在中、英文摘要后标引2~5个中、英文关键词。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。若无相应的词,可按下列方法处理:① 可选用直接相关的几个主题词进行组配;② 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词;③ 必要时,可采用习用的自由词并列于最后。关键词中的缩写词应按MeSH表还原为全称,如“HbsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。关键词之间用“;”分隔,每个英文关键词首字母大写。

3. 医学名词和药物名称:医学名词以1989年及其以后由全国自然科学名词审定委员会审定并公布、科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准,尚未公布者以人民卫生出版社所编《英汉医学词汇》为准。中文药物名称应使用化学工业出版社1995年出版的《中华人民共和国药典》或卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》中的名称,英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

4. 缩略语文中尽量少用。必须使用时于首次出现处先列出其全称,然后括号注出中文缩略语或英文全称及其缩略语,后两者间用“,”分开。

5. 计量单位执行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用(第3版)》一书。首次出现不常用法定计量单位时在括号内注明与旧制单位的换算关系。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为A。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部