

孕11~13⁺⁶周胎儿头臀长及NT对单绒毛膜双胎选择性宫内生长受限的预测价值

李静姝¹ 石晓梅² 何薇² 赵馨² 杨秀娥² 尹爱华^{2*}

(1. 广州医科大学附属广东省妇儿医院 医学遗传中心, 广东 广州 511442; 2. 广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】目的 探讨孕11~13⁺⁶周超声检查测量双胎头臀长(crown-rump length, CRL)和颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)的差异对双胎选择性宫内生长受限(selective intrauterine growth restriction, sIUGR)的预测价值。**方法** 回顾性研究2017~2019年在广东省妇幼保健院就诊并接受孕11~13⁺⁶周超声检查的255例单绒毛膜双胎妊娠,观察随访至妊娠结局,分析2组双胎间CRL和NT的差异,利用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价其对sIUGR的预测价值。**结果** 共收集255例单绒毛膜双胎妊娠的基本信息和临床资料,排除胎儿重大结构畸形、合并双胎输血综合征(twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS)和双胎反向动脉灌注序列综合征(twin reversed arterial perfusion sequence syndrome, TRAP)、地中海贫血74例,共分析181例双胎NT和CRL的差异,根据是否合并sIUGR将其分为sIUGR组和对照组,其中sIUGR组47例,对照组134例,sIUGR组中双胎NT和CRL的差异有统计学意义(P 均 <0.05),对照组双胎NT和CRL的差异有统计学意义(P 均 <0.05)。sIUGR组双胎间CRL的差异为10.67%,显著大于对照组(4.52%)。sIUGR组双胎间NT的差异为44.54%,显著大于对照组(18.67%),两组双胎间的CRL和NT的差异均有统计学意义(P 均 <0.05),CRL和NT的差异对sIUGR均有一定的预测价值(ROC曲线下面积分别为0.774和0.761)。**结论** 孕11~13⁺⁶周超声检查双胎的NT和CRL对预测sIUGR的发生有一定的价值。

【关键词】 单绒毛膜双胎; 选择性宫内生长受限; 头臀长; 颈项透明层厚度; 超声检查

【中图分类号】 R714.23 **【文献标识码】** A

Predictive value of CRL and NT for selective intrauterine growth restriction in monozygotic twins at 11~13⁺⁶ weeks gestation

Li Jingshu¹, Shi Xiaomei², He Wei², Zhao Xin², Yang Xiu'e², Yin Aihua^{2*}

1. Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511442, Guangdong, China; 2. Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, Guangdong, China

Corresponding author: Yin Aihua, E-mail: yinaiwa@vip.126.com

【Abstract】Objective To investigate the value of discrepancy between crown - rump length (CRL) and nuchal translucency (NT) in monozygotic twins at 11~13⁺⁶ weeks of gestation in predicting selective intrauterine growth restriction (sIUGR). **Methods** In this retrospective study, 225 pregnant women diagnosed as MC twins by ultrasound examinations between 11~13⁺⁶ weeks gestation in Guangdong Women and Children Hospital from 2017 to 2019 were recruited, all of them were followed up to pregnancy outcome. Inter-twin discrepancy of CRL and NT were compared between those developing sIUGR and those with normal outcome. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed

to evaluate the performance of inter-twin discrepancy in prediction of sIUGR. **Results** The data of 255 MC twin pregnancies were collected, we ruled out 74 monochorionic twins with major structural malformation of fetus, twin-to-twin transfusion syndrome, twin reversed arterial perfusion sequence syndrome and thalassemia, finally we analyzed the discrepancy of CRL and NT of 181 MC twins at 11~13⁺⁶ weeks of gestation, including 47 in the sIUGR group and 134 in the normal MC twins group. The inter-twin discrepancy of NT and CRL in sIUGR group were statistically significant (both $P < 0.05$), the discrepancy of NT and CRL between twins in normal twin group was statistically significant (both $P < 0.05$). The inter-twin discrepancy of CRL in sIUGR group was 10.67%, significantly higher than that in normal twin group (4.52%). The inter-twin discrepancy of NT between twins in sIUGR group was 44.54%, significantly greater than that in control group (18.67%). The inter-twin discrepancy of CRL and NT in sIUGR twin group and normal twin group were both statistically significant (both $P < 0.05$). The area under ROC curve of sIUGR predicted by CRL and NT discordance were 0.774 and 0.761, respectively. Statistical analysis showed that NT discordance of 31% and CRL discordance of 8% were the best prediction for sIUGR with the sensitivity of 65% and 67% and specificity of 87% and 84%, respectively. **Conclusion** Inter-twin discrepancy of NT and CRL at 11~13⁺⁶ weeks of gestation has certain value in predicting the occurrence of sIUGR.

【Key words】 Monochorionic twin; Selective intrauterine growth restriction; Crown lump length; Nuchal translucency; Ultrasonography

选择性宫内生长受限(selective intrauterine growth restriction, sIUGR)是单绒毛膜(monochorionic, MC)双胎妊娠的一种特殊并发症,其发病和单绒毛膜双胎的两个胎儿的胎盘份额不均及血供差异等相关^[1]。单绒毛膜双胎妊娠合并sIUGR时,胎儿宫内死亡(intra-uterine fetal death, IUFD)、围产期发病率和死亡率高,新生儿神经系统损害风险显著升高,可严重影响胎儿及围产儿的生命及健康^[2]。依据不同的诊断标准,sIUGR发病率约占单绒毛膜双胎中的7%~25%^[3,4]。指南推荐从妊娠20周开始,每隔2周,通过超声检查对胎儿生物测量指标、羊水量和血流动力学进行定期监测以评估胎儿生长发育情况,及时发现双胎间生长发育不均衡的情况并筛查出sIUGR^[5],以便进行早期干预和治疗。

目前,国内外对于sIUGR发病的研究多集中在分子水平上的发病机制及不同分型胎儿预后的评估,缺乏早期预测相关研究^[6,7]。孕11~13⁺⁶周NT超声是妊娠期间的常规检查之一,也是妊娠监测和诊断围产期并发症最常用的方法,既往研究多分析早孕期超声指标与双胎输血综合征(twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS)的关系,对如何在早

孕期预测sIUGR的研究极少。本文通过回顾性分析单绒毛膜早孕期超声检查的结果,比较sIUGR双胎和非复杂性单绒毛膜双胎中大胎和小胎的NT及CRL值的差异,探究早孕期超声检查指标预测sIUGR的可行性,为临床上早期预测sIUGR提供方法和依据,降低围生期母儿不良预后发生率及改善妊娠结局。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017年1月至2019年5月在广东省妇幼保健院就诊的单绒毛膜双胎妊娠255例,其中181例孕期定期超声监测并完成观察随访至妊娠结局的作为研究对象,终止妊娠时观察胎盘绒毛膜性,合并sIUGR的双胎妊娠作为研究组,非复杂性单绒毛膜双胎妊娠例作为对照组。分析170例双胎孕11~13⁺⁶周超声检查的NT值,其中sIUGR组43例,对照组127例,145例双胎孕11~13⁺⁶周超声检查的CRL值,其中sIUGR组38例,对照组107例。

1.2 研究方法 孕11~13⁺⁶周超声多普勒检查确定双胎的绒毛膜性质,测量每个胎儿的头臀长(crown rump length, CRL)和颈项透明层厚度

(nuchal translucency, NT), 动态监测、定期产检并随访至妊娠结束。纳入诊断标准: 单绒毛膜性双胎。排除诊断标准: ①孕妇合并全身脏器严重疾病、有家族重大遗传病史, 无法完成随访病例; ②染色体异常胎儿; ③胎儿合并重大结构异常(包括巨膀胱、肢体缺失、脊柱异常、无脑儿、脑膨出等); ④检查时双胎之一或两个胎儿已死亡; ⑤发生除 sIUGR 以外并发症者。sIUGR 诊断标准: 双胎一胎儿估计体重(estimated fetal weight, EFW) 低于同孕龄胎儿体重的第 10 百分位数, 而另一胎儿 EFW 正常, 并且两胎儿 EFW 相差 $\geq 25\%$ 。sIUGR 计算方法: (较高体重儿 EFW - 较低体重儿 EFW) / 较高体重儿 EFW。分析两个胎儿 CRL 和 NT 的差异, 双胎 CRL 差异计算公式: $(A-B)/A \times 100\%$, 其中 A 为大胎儿的 CRL 值, B 为小胎儿的 CRL 值, 双胎 NT 差异计算公式: $(A-B)/A \times 100\%$, 其中 A 为大胎儿的 NT 值, B 为小胎儿的值。

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 采用两独立样本 *t* 检验进行比较; 不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)表示, 采用两独立样本秩和检验进行比较。计数资料用频数或百分率表示, 采用 χ^2 检验进行率及构成比的比较。显著性水平 α 定为 0.05, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。建立受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 评价双胎间 NT、CRL 的差异对发生选择性宫内生长受限的预测效果。

2 结果

2.1 sIUGR 组和对照组人群特征 分析 181 例单绒毛膜双胎妊娠, 其中 sIUGR 组 47 例, 孕妇的妊娠年龄为 (29.49 ± 4.41) 岁, 对照组 134 例, 孕妇妊娠年龄为 (31.06 ± 4.72) 岁, 两组间妊娠方式和初产妇的差异均无统计学意义($P < 0.05$) 和初产妇比例差异无统计学意义($P > 0.05$), 表 1。

表 1 研究组和对照组人群基本特征

基本特征	sIUGR 组	对照组	<i>P</i>
妊娠年龄(岁)	29.49 ± 4.41	31.06 ± 4.72	0.042
自然妊娠(%)	87.23	79.10	0.220
初产妇(%)	40.43%	29.10%	0.152

2.2 sIUGR 组和对照组双胎 CRL, NT 的测量值和差异 sIUGR 组双胎间 NT 和 CRL 的差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照组双胎间 NT 和 CRL 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。sIUGR 组与对照组之间的 NT 差异和 CRL 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。sIUGR 组双胎间 CRL 差异为 10.67%, 显著大于对照组(4.52%)。sIUGR 组双胎间 NT 差异为 44.54%, 显著大于对照组(18.67%), 表 2。

表 2 sIUGR 组和对照组双胎 CRL, NT 的测量值和差异

测量组	sIUGR 组	对照组	<i>P</i>
大胎 CRL(mm)	62.7 ± 10.37	62.72 ± 7.77	均 < 0.05
小胎 CRL(mm)	56.03 ± 10.00	59.87 ± 7.78	
双胎 CRL 差异(%)	10.67 ± 5.74	4.52 ± 3.98	均 < 0.05
大胎 NT(mm)	2.71 ± 1.75	1.80 ± 1.87	
小胎 NT(mm)	1.14 ± 0.25	1.29 ± 0.32	
双胎 NT 差异(%)	44.54 ± 26.42	18.67 ± 16.31	

2.3 ROC 曲线分别评价双胎间 NT 和 CRL 的差异对 sIUGR 的预测价值 双胎间 NT 的差异预测 sIUGR 发生的 ROC 曲线下面积为 0.774, 双胎间 CRL 的差异预测 sIUGR 发生的 ROC 曲线下面积为 0.761, 两个早孕期超声指标均对 sIUGR 有一定的预测价值, 且两者预测的准确性相似。我们的研究结果显示, 当双胎间 NT 差异的截断值为 31% 时, 其预测 sIUGR 的灵敏度为 65%, 特异性为 87%; 双胎间 CRL 差异的截断值为 8% 时, 其预测 sIUGR 的灵敏度为 68%, 特异性为 84%, 图 1、2。

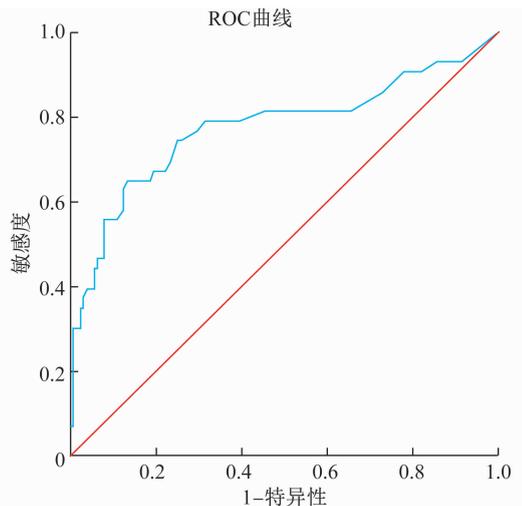


图 1 评估单绒毛膜双胎妊娠早孕期超声检测 NT 的差异对 sIUGR 的预测价值的 ROC 曲线

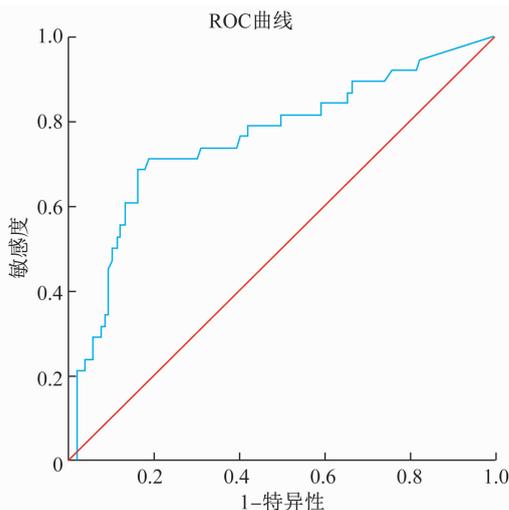


图2 评估单绒毛膜双胎妊娠早孕期超声检查CRL的差异对sIUGR的预测价值的ROC曲线

3 讨论

近年来,人们对sIUGR的自然史和妊娠结局有了更深入的了解。单绒毛膜双胎sIUGR不同于单胎和双绒毛膜双胎妊娠宫内生长受限^[8],除胎盘功能不全外,还可由于胎盘比例和血管分布不均及两个胎儿血管相互吻合而发病,胎-胎血液交换使得小胎可以从大胎获得部分氧气和营养,对小胎儿可能有保护作用。然而,两个胎儿间血管吻合的模式可存在显著差异并影响临床病程和妊娠结局^[9]。既往的研究表明,通过早孕期超声检查可以发现双胎发育不均衡^[10]。Lewi等^[11]对202例单绒毛膜双胎的前瞻性研究显示妊娠11~14周CRL差别大是复杂性双胎(包括TTTS、重度生长不一致和IUFD)的预测指标。目前,关于早孕期NT和CRL值预测sIUGR的研究结果多不一致,Memmo等^[12]指出当早孕期双胎CRL相差大于7%时预测sIUGR的敏感性为92%,特异性为76%,双胎间NT的差异则和sIUGR的相关性不明显。Stagnati等^[13]的研究结果与其相似。徐琦等^[14]的研究认为双胎间NT的差异>20%,CRL的差异>10%是单绒毛膜双胎发生sIUGR的危险因素。然而,D'Antonio等^[15]的研究认为11~13⁺⁶周双胎CRL的差异对单绒毛膜双胎妊娠的不良结局预测价值不大。作为单绒毛膜双胎妊娠相对常见的并发症,TTTS和sIUGR的临床表现和诊断中存在重合的部分,但两者间也有各自特殊的病理生理和病程预后,有些研究中并没有对两者进行区分,或是统一将单绒毛膜双胎妊娠

的其他特殊并发症,如双胎之一胎死宫内等作为结局进行分析,很难进一步明确sIUGR的发生和早孕期超声检查指标的相关性。另外,目前已经明确NT增厚可为TTTS发生的早期表现之一,并和胎儿结构畸形及染色体异常相关,NT增厚的胎儿可同时存在宫内生长受限,也是相关研究的一个混杂因素。

本研究表明,在单绒毛膜双胎中,孕11~13⁺⁶超声检查中双胎间NT和CRL的差异可预测sIUGR。当双胎间NT差异的截断值为31%时,其预测sIUGR的灵敏度为65%,特异性为87%;双胎间CRL差异的截断值为8%时,其预测sIUGR的灵敏度为68%,特异性为84%。研究中剔除合并TTTS、双胎反向动脉灌注序列综合征(见偏高)等其他单绒毛膜双胎妊娠特殊并发症的病例,仅将有11~13⁺⁶周超声结果的单绒毛膜双胎sIUGR纳入病例组,从而针对性的探讨早孕期超声指标对sIUGR的预测能力。本研究的主要局限性是:①单绒毛膜双胎妊娠的发生率低,本研究剔除了sIUGR外合并其他并发症的病例,避免了相关的混杂因素,分析的病例数较少,数据量局限;②本研究为回顾性研究;③部分病例缺乏胎盘病理检查结果。

通过分析早孕期超声检查指标和sIUGR的相关性,建立双胎妊娠sIUGR的预测模型,临床医生结合妊娠情况和疾病史对风险进行分层,对高风险妊娠密切监护,更早地在三级中心转诊评估,及时发现和干预sIUGR,有利于提高胎儿的存活率,降低远期神经系统等并发症^[2]。未来仍然需要对单绒毛膜双胎进行更大量样本的前瞻性研究,以便进一步评估早孕期超声指标单独和联合应用预测sIUGR的价值。

参考文献

- [1] BENNASAR M, EIXARCH E, MARTINEZ JM, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017, 22(6): 376-382.
- [2] ISHII K, MURAKOSHI T, TAKAHASHI Y, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery doppler under expectant management[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 26(3):157-161.
- [3] CURADO J, SILEO F, BHAIDE A, et al. Early and late selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and diagnostic criteria[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(5):661-666.

- [3] 杨喆, 李养群, 唐勇, 等. 先天性膀胱外翻腹壁缺损的整形外科修复[J]. 中国美容医学, 2015, 24(8):1-4.
- [4] STEC AA. Embryology and bony and pelvic floor anatomy in the bladderexstrophy-epispadias complex[J]. Semin Pediatr Surg, 2011, 20:66-70.
- [5] JAYACHANDRAN D, BYTHELL M, PLATT MW. Register based study of bladder exstrophy-epispadias complex: prevalence, associated anomalies, prenatal diagnosis and survival[J]. J Urol, 2011, 186:2056-2060.
- [6] SATISH KUMAR KV, ABRAHAM MAMMEN, KARTHIKEYA K VARMA. Pathogenesis of bladder exstrophy: a new hypothesis[J]. J Pediatr Urol, 2015, 11(6):314-318.
- [7] CATHARINA VON LOWTZOW, ANDREA HOFMANN, RONG ZHANG, et al. CNV analysis in 169 patients with bladder exstrophy-epispadias complex[J]. BMC MedGenet, 2016, 17(1):35.
- [8] 黄君红, 杨小红, 陈欣林, 等. 产前超声诊断经典膀胱外翻的价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(8):616-619.
- [9] GEARHART JP, BEN-CHAIM J, JEFB RD, et al. Citeda for the prenatal diagnosis of classic bladder exstrophy[J]. Obstet Gynecol, 1995, 85(6):961-964.
- [10] 董岚, 蔡爱露, 杨泽宇, 等. 产前超声诊断胎儿膀胱外翻[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(1):87-99.
- [11] GOLDSTEIN I, SHALEV E. The dilemma of prenatal diagnosis of bladder exstrophy: a case report and a review of the literature[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001, 17:357-359.
- [12] 郭雪梅, 宋鲁新, 李玉琦. 膀胱外翻合并脐疝及骨盆畸形 1 例[J]. 中国医学影像学杂志, 2004, 20(5):707.
- [13] 段建国, 张继军, 邓建华. 先天性耻骨分离合并生殖泌尿道复合畸形 1 例[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(4):317.
- [14] AN TOMARCHI J, MOEGLIN D, LAURICHESSE H, et al. The pubic diastasis measurement, a key element for the diagnosis, management, and prognosis of the bladder exstrophy[J]. Fetal Diagn Ther, 2019, 45(6):435-440.
- [15] 黄君红, 杨小红, 陈欣林, 等. 泄殖腔外翻综合征前腹壁异常的产前超声诊断[J]. 中华医学超声杂志, 2018, 15(5):359-365.
- [16] 叶璐, 蒋小平, 罗红, 等. 胎儿脐尿管未闭合并脐部占位 1 例报告[J]. 四川大学学报, 2018, 49(5):827-828.
- [17] 付凯, 徐宏文, 贾炜, 等. 膀胱外翻的诊治体会[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(7):510-514.

(收稿日期:2019-11-26)

编辑:宋文颖

(上接 53 页)

- [4] LEWI L, LEWI P, DIEMERT A, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(5):491-493.
- [5] VALSKY DV, EIXARCH E, MARTINEZ JM, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2010, 15(6):342-348.
- [6] KAPONIS A, THANATSIS N, PAPAPOPOULOS V, et al. Intertwin estimated fetal weight or crown rump length discordance and adverse perinatal outcome[J]. J Perinat Med, 2016, 44(8):863.
- [7] MACKIE FL, WHITTLE R, MORRIS RK, et al. First-trimester ultrasound measurements and maternal serum biomarkers as prognostic factors in monochorionic twins: a cohort study[J]. Diagn Progn Res, 2019, 3(1):2-9.
- [8] KHALIL A, BEUNE I, HECHER K, et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019, 53(1):47-54.
- [9] GROENE SG, TOLLENAAR LSA, SLAGHEKKE F, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification[J]. Placenta, 2018, 71:1-5.
- [10] 孙薇薇. 正常双胎妊娠孕早期发育不均衡状况的超声观察[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(07):988-990.
- [11] LEWI L, LEWI P, DIEMERT A, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(5):491-493.
- [12] MEMMO A, DIAS T, MAHSUD-DORNAN S, et al. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins[J]. BJOG, 2012, 119(4):417-421.
- [13] STAGNATI V, PAGANI G, FICHERA A, et al. Intertwin discrepancy in middle cerebral artery peak systolic velocity and third-trimester fetal growth restriction in monochorionic-diamniotic twin pregnancy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 48(1):66-71.
- [14] 徐琦, 周祎, 黄冬冰, 等. 早孕期超声指标对复杂性单绒毛膜双胎的预测价值[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(10):744-750.
- [15] D'ANTONIO F, KHALIL A, DIAS T, et al. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 41(6):621-626.

(收稿日期:2020-01-23)

编辑:宋文颖