

60例产前诊断双胎之一异常的减胎术分析

麦明琴* 朱娟 熊盈 潘小英 李玲 魏然 易慧

(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511442)

【摘要】 目的 总结双胎妊娠中有产前诊断指征的病例 92 例, 介入性产前诊断后发现双胎之一异常行减胎术的分析, 进一步规范术前准备与术中操作, 分析术后并发症, 研究双胎产前诊断后再行减胎术的安全性及作用。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 2 月, 在本院医学遗传中心行产前诊断后双胎之一异常后再行减胎术的双胎病例 60 例, 同期双胎妊娠行产前诊断而无需行减胎术的病例 32 例, 比较两组穿刺术后流产、早产发生率。**结果** 减胎组与非减胎组两组平均产前诊断时间为孕 18^{+5} 周 ($11^{+5} \sim 32^{+2}$ 周) 与孕 21^{+3} 周 ($12^{+2} \sim 29$ 周), 减胎的平均孕周中, 自然受孕组为孕 20^{+3} 周 ($13^{+2} \sim 28$ 周), 辅助生育技术组为孕 24^{+5} 周 ($13^{+4} \sim 35^{+6}$ 周), 术后 1 个月内流产率分别 5.0% (3/60) 与 6.25% (2/32), 无统计学差异; 双胎之一异常胎行心腔内注射 10% 氯化钾溶液减胎术后存活胎早产率是 6.67% (4/60), 非减胎组的双胎早产率 28.1% (9/32), 有统计学差异; 所有减胎术一次完成, 成功率 100%。**结论** 双胎妊娠对母体与胎儿都有较高的并发症, 对产前诊断后双胎之一异常胎儿行减胎术是安全的操作。二次介入性产前诊断操作不增加流产的风险, 同时有效降低双胎早产的风险。

【关键词】 多胎妊娠; 产前诊断; 选择性减胎术

【中图分类号】 R714.23 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To analyze 92 twin-pregnancy cases underwent prenatal diagnosis with invasive indicates, furthermore abnormal fetal reduction were proceed. This study aims to prove the safety of multifetal pregnancy reduction and built the guide of this procedure. **Method** Totally 60 cases twin-pregnancy with one abnormal fetal were underwent reduction, 30 cases of twin-pregnancy without reduction were accepted invasive diagnosis in the same period. The abortion rate and premature delivery rate were compared in these two groups. **Results** The mean gestational weeks of prenatal diagnosis were in 18^{+5} weeks ($11^{+5} \sim 32^{+2}$ weeks) and 21^{+3} weeks ($12^{+2} \sim 29$ weeks) separately in reduction or non-reduction groups; The mean timing of reduction procedure were in 20^{+3} weeks gestation and 24^{+5} weeks separately in naturally conceived twin-pregnancy group and in-vitro fertilization twin-pregnancy group. The abortion rates of these two groups in one month after reduction procedure were 5.0% (3/60) and 6.25% (2/32), without statistics differences. The premature delivery rates of fetal reduction group (the abnormal fetus were injected 10% potassium chloride intracardiacally) and non-reduction group were 6.67% (4/60) and 28.1% (9/32) respectively, the differences were significantly. The successful ration of reduction was 100% with one puncture. **Conclusions** Multifetal pregnancy reduction was a safe procedure to decrease the number of fetus with abnormalities; It did not increase the risk of abortion even the second puncture was performed in order to reduce one of the fetus; The incidence of premature delivery was down after selective multifetal pregnancy reduction.

【Key words】 multifetal pregnancy; prenatal diagnosis; selective multifetal pregnancy reduction

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2017.02.007

* 通讯作者: 麦明琴, E-mail: maimingqin@126.com

随着生殖辅助技术的开展及广泛运用、促排卵药物的使用、生育年龄推迟等原因,多胎妊娠的比例逐年增加^[1]。过去一年多,在我国“全面二胎”政策下,高龄妊娠孕妇增多,也是多胎妊娠的因素之一^[2]。多胎妊娠是指一次妊娠有一个以上生长的胎儿称为多胎妊娠,多胎妊娠增加母体及胎儿的并发症风险,包括孕期、分娩期、围产儿并发症,常见的有流产、早产、胎儿生长发育受限、胎儿异常、胎死宫内、母体先兆子痫、妊娠期糖尿病、产时产后出血等^[3]。近年来,国家重点防控出生缺陷,孕前、产前检查完善,细胞、分子遗传检验技术的提升,超声影像学检查的进步,大大提高了异常胎儿的检出率,包括遗传性疾病与结构异常胎儿。本文通过对本中心有产前诊断指征的双胎妊娠 92 例行介入行检查,其中 60 例中一胎异常行减胎术,另 32 例产前诊断正

常双胎继续妊娠进行分析,了解减胎术手术的安全性及对母胎并发症的影响。现分析如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2012 年 1 月至 2017 年 2 月在本中心行产前诊断的双胎妊娠病例,共收集孕 11⁺~25⁺周双胎产前诊断病例 92 例,均在早期超声检查提示为双绒毛膜双羊膜囊双胎妊娠,基本情况如表 1。双胎妊娠产前诊断的指征包括夫妻双方为同类型地中海贫血基因携带者 16.3%(15/92)、无创基因筛查高风险 20.7%(19/92)、超声提示胎儿结构发育异常 38.0%(35/92)、产前血清学筛查阳性孕妇 18.5%(17/92)、罕见病携带者 5.4%(5/92)及亲子鉴定 1.1%(1/92),详细分类见表 2。

表 1 92 例双胎妊娠产前诊断的基本信息(n=92)

受孕方式	双胎例数[例(%)]	孕妇平均年龄(岁)	产前诊断平均孕周(周)
自然受孕	65(70.7%)	26.3(20~38)	18 ⁺ 5(11 ⁺ 5~32 ⁺ 2)
辅助生育技术	27(29.3%)	29.1(26~41)	21+3(12 ⁺ 2~29)

表 2 双胎妊娠产前诊断指征分类及比例(n=92)

分类	父母地中海贫血基因携带者	无创基因筛查高风险	超声示胎儿结构发育异常	产前血清学筛查阳性孕妇	罕见病携带者	亲子鉴定
例数[例(%)]	15(16.3)	19(20.7)	35(38.0)	17(18.5)	5(5.4)	1(1.1)

1.2 方法

1.2.1 术前准备 严格掌握双胎妊娠行介入性产前诊断的指征,包括了解受孕方式、核对早期超声确定双胎绒毛膜性质、孕 11~13⁺周系统的超声检查排除胎儿发育异常、完善常规孕产妇女化验检查;与孕妇及家人充分沟通、解释病情、告知减胎的过程、可能的风险、母胎并发症及针对结果可能面对减胎的方案等;术前准备中很重要的内容是如何明确区分胎一与胎二,术者与超声医生共同检查区分双胎特质非常必要,检查项目包括明确绒毛膜性及羊膜带位置、脐带出口、胎盘位置及数目、双胎双顶径或头臀径、胎心、羊水暗区及宫颈管的长度、性别差异等尽可能多的信息来区分双胎。术前必须有明确的记录区分每一胎,以备减胎之用;术前确定检查的项目,避免遗漏需再次穿刺的风险;最后是签署多胎妊娠介入性产前诊断的知情同意书,对异常胎儿减胎

亦需符合产前诊断减胎范围、具备疾病诊断证明与医务科伦理委员会决议书^[4]及签署知情同意书。

1.2.2 仪器设备 飞利浦 IU Elite 超声仪、穿刺引导 ALOKA1400 超声仪、3.5MHz 穿刺探头。根据取样需要选用不同型号的穿刺针,采用 20~22G150~200 mm PTC 穿刺针。

1.2.3 分子遗传检验与细胞培养 所有双胎均需取样分别行短串联重复序列聚合酶链反应(short tandem repeat and polymerase chain reaction, STR-PCR)检查胎儿的合子性质(双胎基因位点)同时排除常见染色体非整倍体包括 21、18、13 及 X、Y。

采用 Gap-PCR 技术检测常见 α 地中海贫血基因和采用反向斑点杂交 RDB-PCR 技术检测 3 种常见 α 点突变和 17 种常见 β 点突变检测。

染色体细胞培养方法分别是:羊水原位细胞培

养、绒毛细胞培养与脐血淋巴细胞培养。

染色体微阵列分析采用单核苷酸多态性微阵列芯片(single nucleotide polymorphism array, SNP array)技术平台。

1.2.4 减胎术

1.2.4.1 术前准备 常规住院治疗,在排除手术禁忌证后,与患者交代减胎术的必要性、风险性、减胎胎儿的选择及保胎胎儿数目,并签署知情同意书。

1.2.4.2 减胎过程 选择性减胎术,根据前一次介入性产前诊断时定位的胎儿标识,在超声引导下用20G PTC针快速刺入胎儿的心脏,回抽见心脏血并明确针尖位置后,向胎儿心腔内缓慢注入10% KCl注射液^[5-7],同时观察该胎儿的心跳搏动情况及彩色多普勒观察血流信号。使用3~5ml 10% KCl。注入KCl后可见被减胎儿心跳减慢并逐渐停止^[8],观察被减胎儿心跳10分钟未恢复后拔针,结束手术。术后监测保留胎儿的心率。

1.2.4.3 术后随访 术后第3天常规复查超声检查保留胎儿及所减胎情况,观察孕妇穿刺点有无红肿、渗血,有无腹痛、阴道流血、流水及发热等不适。定期观察胎儿宫内生长发育、羊水量及宫颈长度,孕

妇有无流产、早产及妊娠并发症,追踪随访术后1个月情况及分娩孕周、分娩方式、胎儿体重、新生儿情况及所减胎状况^[7]。本文仅就术后1个月流产发生率及分娩孕周做统计,未能完整统计详尽信息是本研究缺陷。

1.2.5 统计 数据分析采用SPSS 13.0统计软件进行分析,数据对比采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 双胎介入性产前诊断术后流产率 所有产前诊断穿刺术均一次成功,异常胎儿心腔内注射10% KCl溶液成功率100%。60例双胎妊娠之一异常的产前诊断病例中,自然受孕的为58.3%(35/60),辅助生殖技术受孕占41.7%(25/60);两组减胎的平均孕周分别为 20^{+3} 周($13^{+2} \sim 28$ 周)与 24^{+5} 周($13^{+4} \sim 35^{+6}$ 周);随访统计,两组术后1个月内发生流产的情况分别为自然受孕组8.57%(3/35),辅助生育技术双胎组为8.0%(2/25),无统计学差异($P > 0.05$)。见表3。

表3 双胎妊娠产前诊断后一胎异常行选择性减胎术

受孕方式	双胎之一异常率(%)	减胎的平均孕周	减胎术后一个月内流产率(%)	χ^2	<i>P</i>
自然受孕	58.3(35/60)	20^{+3} 周($13^{+2} \sim 28$ 周)	8.57(3/35)	0.1597	0.689
辅助生殖技术	41.7(25/60)	24^{+5} 周($13^{+4} \sim 35^{+6}$ 周)	8.0(2/25)		

2.2 减胎组与非减胎组术后并发症比较 92例双胎妊娠产前诊断病例中,因胎儿之一异常行减胎的占65.2%(60/92),未减胎为34.8%(32/92);术后一个月发生流产的比例分别为5%(3/60)与6.25%

(2/32),无统计学差异。早产的比例分别为6.67%(4/60)与15.6%(5/32),差异有统计学意义($P < 0.05$)。如表4所列。

表4 减胎组与非减胎组流产与早产发生率比较

	减胎率(%)	术后一个月内流产率(%)	χ^2 值	<i>P</i>	早产比率(%)	χ^2	<i>P</i>
减胎组	65.2(60/92)	5(3/60)	0.059	0.808	6.67(4/60)	4.324	0.037
非减胎组	34.8(32/92)	6.25(2/32)			28.1(9/32)		

2.3 双胎之一异常结果分布 如表5所示,双胎妊娠之一异常而行减胎术中,最常见的原因是超声提示胎儿结构发育异常46.7%(28/60),其次是胎儿

之一染色体异常35%(21/60),在双绒毛膜双羊膜囊双胎中我们未发现双胎均为染色体的病例。其余分别是胎儿之一重型地中海贫血和罕见病。

表5 60例双胎之一异常的结果

结果分析(胎儿之一结果异常)	重型地中海贫血(%)	结构发育异常(%)	罕见遗传病(%)	染色体异常(%)
比例(%)	15(9/60)	46.7(28/60)	5(3/60)	35(21/60)

3 讨论

多胎妊娠是妊娠中一种特殊状态,随着生育年龄的后延、辅助生殖技术与促排卵药物的使用及社会与经济的发展,该比例有所增加^[6],Young Joo Kim等^[9]研究示高龄妊娠的比例由1999年的6.2%升高到2006年的15.4%。我国近1年多来,高龄妊娠亦因“全面二胎”政策而上升。胎儿染色体异常随着孕妇年龄的增加而增加,文献报道孕妇35~39岁胎儿染色体异常的比例为11.34%,大于40岁该比例为15.41%,大于45岁该比例高达37.04%^[9]。年龄与双胎发生相关,20岁以下双胎的发生率为8%,35~39岁达到15%^[2]。在我们统计的数据里,提示双胎之一异常因染色体异常导致的占35%,这与“高龄二胎”现状不无关系,由此提示我们需重视高龄孕妇的胎儿染色体的检查。多胎妊娠在孕期、分娩期及围产儿时期均会出现后果严重的并发症与合并症,因此,把握好辅助生育技术的运用及做好孕前与孕期保健有利于避免母胎并发症,必要的产前诊断可减少出生缺陷的发生。

对双胎之一异常的情况,能在孕早中期诊断并对症减掉异常胎儿是一种适宜的可开展的技术^[10]。在我们统计的双胎产前诊断病例中,自然受孕组与生殖辅助技术组双胎介入性产前诊断流产率无统计学差异,在诊断出双胎之一异常需减胎的病例与非减胎组的流产率亦无统计学差异,说明产前诊断后再次行减胎术并不增加流产的风险。而双胎减胎术后早产的风险较双胎妊娠的低,有统计学差异($P < 0.05$)。对于双胎之一异常,选择性减胎是产前诊断后一个有效的干预手段,对减少双胎妊娠并发症,特别对预防早产有显著意义^[11]。我们报道的非减胎组双胎的早产率是28.1%,比文献的45.96%低^[2],原因可能是入选统计的双胎均为双卵双胎,有研究指出单卵双胎的早产率较双卵双胎高,但原因不明^[2]。

产前诊断是降低与控制出生缺陷的有效方法,随着医疗技术水平的提高,产前超声影像与分子遗传学的发展,越来越多的先天异常可在孕期发现,对双胎之一异常胎儿行宫内减胎术对降低出生缺陷、

减少母胎并发症有一定的意义。

参 考 文 献

- [1] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 553: multifetal pregnancy reduction [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(2 Pt 1): 405-410.
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 442-457.
- [3] Haas J, Barzilay E, Hourvitz A, et al. Outcome of early versus late multifetal pregnancy reduction [J]. *Reprod Biomed Online*, 2016, 33(5): 629-634.
- [4] Atefeh Zabihi Bidgoli, Faezeh Azimzadeh Ardbili. Permissibility of Multifetal Pregnancy Reduction from The Shiite Point of View [J]. *Int J Fertil Steril*, 2017, 10(4): 380 - 389.
- [5] Haas J, Hourvitz A, Dor J. Pregnancy outcome of early multifetal pregnancy reduction; triplets to twins versus triplets to singletons [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(6): 717-721.
- [6] Munks EB, Edelman AB, Jensen JT, et al. IVF patients' attitudes toward multifetal pregnancy reduction [J]. *J Reprod Med*, 2007, 52(7): 635-638.
- [7] Wang XT, Li HY, Feng H, et al. Clinical study of selective multifetal pregnancy reduction in second trimester [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2007, 42(3): 152-156.
- [8] Li R, Yang R, Chen X, et al. Intracranial KCl injection—an alternative method for multifetal pregnancy reduction in the early second trimester [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2013, 34(1): 26-30.
- [9] Kim YJ, Lee JE, Kim SH, et al. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2013, 56(3): 160-166.
- [10] Bhandari S, Ganguly I, Agrawal P, et al. Comparative analysis of perinatal outcome of spontaneous pregnancy reduction and multifetal pregnancy reduction in triplet pregnancies conceived after assisted reproductive technique [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2016, 9(3): 173-178.
- [11] Suresh S, Indrani S, Thangavel G, et al. Perinatal outcome after multifetal pregnancy reduction [J]. *Indian J Pediatr*, 2008, 75(9): 907-909.

(收稿日期: 2017-04-10)

编辑: 宋文颖