

双胎妊娠临床处理指南(2020 年更新)

中华医学会围产医学分会胎儿医学学组

中华医学会妇产科学分会产科学组

【摘要】 为更好地规范和指导我国双胎妊娠的临床诊治工作,中华医学会围产医学分会胎儿医学学组联合中华医学会妇产科学分会产科学组基于近 5 年发表的国内外双胎相关文献、指南及专家共识,围绕原指南梳理的临床问题,采用 GRADE 方法对系统评价的证据质量和推荐强度分级,对 2015 年版本的双胎指南推荐或专家共识进行更新。

【关键词】 妊娠,双胎;循证实践;个案管理;实践指南

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002900)

前 言

2015 年,中华医学会围产医学分会胎儿医学学组及中华医学会妇产科学分会产科学组围绕双胎妊娠领域的重要临床问题,参考国内外相关文献、指南及共识,结合我国临床实践,共同编制发布了我国的“双胎妊娠临床处理指南”(以下简称“2015 双胎指南”)。2015 双胎指南第 1 部分的主要内容为双胎妊娠孕期的产前检查规范、孕期监护、早产的预防,以及分娩方式的选择;第 2 部分的主要内容为双胎妊娠特殊问题的处理。这部建立在循证医学证据基础上的临床实践指南,在过去 5 年里,对建立我国双胎妊娠的规范诊治及转诊流程,开展复杂性多胎妊娠的管理及宫内干预,以及组织多中心双胎妊娠的临床流行病学研究等起到了重要的指导作用。

近年来,国内外关于双胎领域的临床及基础研究十分活跃,不断有新的循证医学证据涌现。为确保指南推荐的质量及时效性,中华医学会围产医学分会胎儿医学学组及中华医学会妇产科学分会产科学组决定基于近 5 年(尤其是近 2~3 年)发表的相关文献及专家共识,对原有指南进行更新。本指南

更新中的推荐/证据等级的界定方法与原指南保持一致,采用 GRADE 方法对系统评价的证据质量和推荐强度分级(表 1)。如果发现临床研究证据的质量优于 2015 双胎指南的相关证据,则对证据进行更新,并对相关推荐进行再评估,以决定原有推荐条款是否需要更新,或增加新的推荐。

基于 2015 双胎指南梳理的临床问题,本次指南更新包括如下 3 部分内容。第 1 部分是原有推荐需要更新,或需要增加新的推荐;第 2 部分是推荐无须更新,但形成推荐的证据需要更新;第 3 部分是双胎研究领域最新的临床热点问题。

一、原有推荐需要更新,或需要增加新的推荐

(一)双胎妊娠的产前筛查及产前诊断

问题 1:无创产前检测(non-invasive prenatal test, NIPT)是否适用于双胎妊娠常见非整倍体异常筛查?

【专家观点或推荐】 早孕期应用母体血浆中胎儿游离 DNA(cell-free fetal DNA, cffDNA)筛查 21-三体具有较高的敏感性和特异性,筛查效能与单胎妊娠近似,且优于早孕期联合筛查或中孕期母体生化筛查。(推荐等级 B)

2019 年,英国胎儿医学基金会(Fetal Medicine Foundation, FMF)采用母体血浆 cffDNA 对 997 例孕 10 周~14 周+1 的双胎妊娠进行 18-、21-和 13-三体的筛查,首次检测失败率为 10.5%。其中,双绒毛膜双胎检测失败率(11.3%)高于单绒毛膜双胎

DOI:10.13470/j.cnki.cjpd.2021.01.011

本文首次发表在《中华围产医学杂志》,2020,23(8):505-516

通信作者:孙路明,同济大学附属上海第一妇婴保健院, E-mail: luming_sun@163.com;段涛,同济大学附属上海第一妇婴保健院, E-mail: tduan@yahoo.com;杨慧霞,北京大学第一医院, E-mail: yanghuixia@bjmu.edu.cn

(4.9%)及单胎妊娠(3.4%)。该研究发现,孕妇年龄、体重、种族、双胎绒毛膜性、受孕方式、血清游离 β -人绒毛膜促性腺激素和妊娠相关血浆蛋白-A浓度是检测失败的独立预测因素。双绒毛膜双胎检测失败率高于单胎的主要原因可能与参与此研究的双绒毛膜双胎多为辅助生育技术受孕,且多为初产妇有关^[1]。首次检测失败的孕妇接受了重复检测,最终成功获得NIPT结果的人群中,21-、18-和13-三体的检出率分别为16/17、9/10和1/2,总筛查特异度为99.4%(962/968)^[2]。(证据等级IIb)

将FMF的这项临床研究^[2]与另外7项相关临床研究(均为前瞻性队列研究,共3807例双胎妊娠)做meta分析发现,21-三体(8项研究、3774例双胎)和18-三体(5项研究、3101例双胎)的检出率(OR

值及其95%CI)分别为98.2%(83.2%~99.8%)和88.9%(64.8%~97.2%),假阳性率分别为0.05%(0.01%~0.26%)和0.03%(0~0.33%);而13-三体由于筛查阳性样本过少(3项研究、2572例双胎),检出率有待进一步评估^[2]。

目前认为,采用母体血浆cffDNA在早孕期筛查双胎21-三体的敏感性和特异性较高,筛查效能与单胎近似,且优于早孕期联合筛查或中孕期母体生化筛查。但因总体研究样本量较少,难以评价筛查双胎18-三体与13-三体的效果^[2]。国际上的其他研究也基本支持FMF的结论^[3-6]。(证据等级IIb)

(二)双胎妊娠早产的筛查、诊断、预防和治疗

问题2:预测双胎妊娠早产的母体危险因素有哪些?

表1 本指南的证据质量和推荐强度等级

证据质量等级		推荐强度等级	
I a	来自对随机对照研究的meta分析文献	A	有良好和一致的科学证据支持(有随机对照研究支持,如I级证据)
I b	至少来自1个随机对照研究		
II a	至少来自1个设计严谨的非随机对照研究	B	有限的或不一致的文献的支持(缺乏随机性的研究,如II或III级证据)
II b	至少来自1个设计严谨的试验性研究		
III	至少来自1个设计良好的、非试验性描述研究,如相关性分析研究、比较性分析研究或病例报告		
IV	来自专家委员会的报告或权威专家的经验	C	主要根据专家共识(如IV级证据)
		E	经验性结论,为临床实践的经验推荐,缺乏科学文献支持

【专家观点或推荐】

1. 既往早产史或既往早期足月单胎分娩史与双胎妊娠早产密切相关。(推荐等级B)

2. 孕妇年龄、种族、产次、孕前体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史,以及妊娠合并糖尿病,与双胎妊娠早产密切相关。(推荐等级B)

Berveiller等^[7]对618例有足月分娩史的双胎经产妇进行回顾性临床研究发现,270例(43.7%)发生了早产(<孕37周),其中57例(21.1%)有早期足月单胎(孕37~38周+6)自然分娩史。Logistic回归分析提示,具有早期足月单胎自然分娩史的双胎妊娠孕妇,发生自发性早产(<孕32周、<孕34周和<孕37周)的风险高于对照组(OR=3.51,95%CI:1.59~7.46;OR=3.56,95%CI:1.88~6.61;OR=3.52,95%CI:2.10~5.94)。(证据等级IIa)

此外,Marleen等^[8]对59篇双胎妊娠文献、共2

930 958例双胎孕妇进行系统回顾发现,孕妇年龄<20岁、BMI>35kg/m²、初产妇或有早产分娩史者早产风险均增加。非白人种族、吸烟史、妊娠合并糖尿病也增加<孕34周早产风险。其中,早产分娩史与双胎妊娠早产的关系最为密切(OR=2.67,95%CI:2.16~3.29)。

因此,在对双胎妊娠孕妇进行咨询及妊娠管理时,应仔细询问上述病史,考虑到上述危险因素对早产造成的额外风险。(证据等级IIa)

问题3:宫颈环扎术可以预防双胎妊娠早产的发生吗?

【专家观点或推荐】对于宫颈长度<1.5cm或宫颈扩张>1cm的双胎妊娠,宫颈环扎术可能延长妊娠,并减少早产的发生。(推荐等级B)

2019年发表的1篇纳入16项研究、共1211例双胎孕妇的系统综述及meta分析表明^[9],当宫颈长度<1.5cm时,施行宫颈环扎术可使孕周平均延长

3.89(95%CI:2.19~5.59)周,从而降低早产(<孕37周)的风险($RR=0.86,95\%CI:0.74\sim0.99$)。对于宫颈扩张>1cm的孕妇,宫颈环扎术使孕周延长6.78(95%CI:5.32~8.24)周,并降低<孕34周早产的风险($RR=0.56,95\%CI:0.45\sim0.69$),同时改善围产儿结局。然而,由于数据有限,对于宫颈长度 ≥ 1.5 cm的双胎妊娠,无论有无早产史,宫颈环扎术的疗效均不能确定。(证据等级IIb)

问题4:孕激素可以预防双胎妊娠早产的发生吗?

【专家观点或推荐】 无症状且中孕期超声显示宫颈管短的双胎孕妇,阴道使用孕激素可降低<孕35周早产的风险,降低新生儿死亡率以及部分新生儿疾病的患病率。没有证据提示阴道使用孕激素对新生儿远期神经发育有显著影响。(推荐等级A)

Romero等^[10]对6项以中孕期超声显示宫颈长度 ≤ 2.5 cm的双胎妊娠孕妇为研究对象的随机对照研究进行系统综述和meta分析,共纳入303例双胎孕妇(治疗组159例,对照组144例)。治疗组从孕18~24周开始阴道使用孕激素(100~400mg/d),对照组使用安慰剂或期待观察。比较2组的妊娠结局发现,与对照组相比,治疗组孕33周前早产的风险较低($RR=0.69,95\%CI:0.51\sim0.93$),新生儿死亡、呼吸窘迫综合征、机械通气和极低出生体重儿等发生率亦较低,且子代4~5岁时智力发育缺陷的风险未见明显增加。(证据等级Ia)

(三)双绒毛膜双胎的孕期并发症

问题5:如何诊断双绒毛膜双胎生长不一致?

【专家观点或推荐】 双绒毛膜双胎生长不一致的诊断标准为双胎中一胎估测体重<同胎龄第3百分位数;或一胎符合以下3个条件中的至少2个:(1)一胎估测体重<第10百分位数;(2)2个胎儿估测体重差异 $\geq 25\%$;(3)较小胎儿的脐动脉搏动指数>第95百分位数。(推荐等级E)

长期以来,双绒毛膜双胎生长不一致的诊断标准一直未达成共识。我国2015双胎指南采纳了英国皇家妇产科学会、加拿大妇产科学会和美国妇产科医师学会的诊断标准,定义为双胎估测体重相差15%~25%^[11]。2016年,国际妇产科超声学会定义为双绒毛膜双胎之一估测体重<第10百分位^[12]。

因既往各研究采用的诊断标准不一致,难以将这些研究结果进行比较或meta分析。为了形成统一的诊断标准,指导多中心临床研究,2019年国际上60名相关领域专家采用Delphi法,经过4轮网上问卷调查,达成了专家共识^[13]。

问题6:早孕期筛查双绒毛膜双胎头臀长的差异能预测不良妊娠结局吗?

【专家观点或推荐】 早孕期超声筛查头臀长的差异预测不良妊娠结局的价值有限。(推荐等级B)

2020年Litwinska等^[14]探讨了4896例双绒毛膜双胎孕妇孕11~13周2个胎儿头臀长的差异[(较大胎儿的头臀长-较小胎儿的头臀长)/较大胎儿的头臀长 $\times 100\%$]与不良妊娠结局(胎儿丢失、围产儿死亡、早产等)的相关性,结果发现双绒毛膜双胎头臀长的差异 $\geq 15\%$ 时,孕20周及24周前胎儿丢失的风险明显大于头臀长的差异<15%者(RR 值分别为4.811和3.620,95%CI分别为1.838~10.924和1.900~6.897),因此建议孕期加强监测。但采用早孕期超声筛查头臀长的差异预测不良妊娠结局的灵敏度及特异度较低,筛查价值有限。(证据等级IIb)

(四)单绒毛膜性双胎妊娠孕期特殊并发症

问题7:如何诊断选择性胎儿生长受限(selective fetal growth restriction, sFGR)?

【专家观点或推荐】 诊断sFGR需符合双胎中一胎估测体重<第3百分位数,或符合以下4项中的至少2项:①一胎估测体重<第10百分位数;②一胎腹围<第10百分位数;③2个胎儿估测体重差异 $\geq 25\%$;④较小胎儿的脐动脉搏动指数>第95百分位数。(推荐等级E)

关于单绒毛膜双胎sFGR的诊断标准,长期以来一直未达成共识。我国2015双胎指南采用的标准是单绒毛膜双胎中,任一胎儿估测体重<相应孕周的第10百分位数^[11]。2016年国际妇产科超声学会将sFGR定义为单绒毛膜双胎之一估测体重<第10百分位数,并且双胎估测体重差异 $> 25\%$ ^[12]。

2019年国际上60名相关领域专家采用Delphi法,经过4轮网上问卷调查,达成了上述共识^[13],以指导今后的临床研究及实践。(证据等级E)

问题 8:如何诊断双胎贫血-多血质序列征(twin anemia-polycythemia sequence, TAPS)?

【专家观点或推荐】 TAPS的产前诊断标准为临床排除双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome, TTTS),多血质儿大脑中动脉收缩期峰值流速(middle cerebral artery-peak systolic velocity, MCA-PSV) ≤ 0.8 中位数倍数(multiple of the median, MoM),贫血儿 MCA-PSV ≥ 1.5 MoM,或2个胎儿 MCA-PSV 差值 ≥ 1.0 MoM。产后的诊断标准为2个胎儿血红蛋白水平差异 ≥ 80 g/L,并且贫血儿与多血质儿的网织红细胞比值 ≥ 1.7 。(推荐等级 E)

Tollenaar 等^[15]和 Tavaresde Sousa 等^[16]发现,若采用双胎 MCA-PSV 的 MoM 差值作为 TAPS 产前诊断的标准,准确率可能更高,但仍需更多的研究进行验证。(证据等级 II b)

2019年,国际50名相关领域专家采用 Delphi 法,经过3轮网上问卷调查,达成了上述共识^[17],在定义中增加了“2个胎儿 MCA-PSV 差值 ≥ 1.0 MoM”作为诊断标准,删除了原产后诊断中“需胎盘灌注测量血管吻合直径”的内容。

二、推荐未更新,但形成推荐的证据需要更新

(一)双胎妊娠分娩方式及分娩孕周问题 1:双胎延迟分娩如何处理?

【专家观点或推荐】 双胎妊娠延迟分娩过程中存在严重母儿感染的风险。需向患者及其家属详细告知风险利弊,仔细评估,慎重决定。(推荐等级 B)

2020年,Cheung 等^[18]对16篇、包含432例双胎孕妇(153例为双绒毛膜双羊膜囊双胎,6例为单绒毛膜双羊膜囊双胎,273例绒毛膜性不详)的文献进行 meta 分析发现,当第1个胎儿分娩孕周为13~31周+6时,可考虑延迟分娩。第2个胎儿延迟分娩的时间为29(1~153)d($n=127$),但第2个胎儿分娩的存活率主要与其实际分娩孕周有关。第2个胎儿在孕22~24周+6、孕25~27周+6和 $>$ 孕28周分娩的存活率分别为28%、58%和100%。延迟分娩能提高双绒毛膜双胎第2个胎儿的存活率($OR=14.89, 95\%CI: 6.19\sim 35.84$, 10项研究、87例)。但目前关于单绒毛膜双羊膜囊双胎延迟分娩

的数据有限(2例),尚不足以说明延迟分娩对单绒毛膜双羊膜囊孕妇妊娠结局的影响^[18]。还需注意的是,延迟分娩存在较高的母体并发症风险(39%),如感染、败血症、绒毛膜羊膜炎、出血等^[18]。故实施延迟分娩前,应充分告知孕妇及家属,必须使其全面了解双胎延迟分娩的过程及利弊,提供个性化咨询,慎重选择。(证据等级 II b)

实施延迟分娩还需具备如下条件:第1个胎儿阴道分娩;延迟分娩的胎儿胎膜完整,胎儿宫内状况良好;无胎儿窘迫、胎盘早剥、羊膜腔感染或其他不利于继续妊娠的母体因素。

(二)双绒毛膜双胎孕期并发症

问题 2:对妊娠中晚期的双绒毛膜双胎生长不一致如何管理?

【专家观点或推荐】 建议将双胎生长不一致的孕妇转诊至有经验的产前诊断中心进行详细的胎儿结构筛查,并咨询及决定是否需要进行胎儿遗传学检查。(推荐等级 B)

双绒毛膜双胎生长不一致者发生死胎的风险更高。2018年 D'Antonio 等^[19]包括10 877例双胎妊娠的 meta 分析显示,在双绒毛膜双胎生长不一致 $\geq 15\%$ 、 $\geq 20\%$ 、 $\geq 25\%$ 和 $\geq 30\%$ 时,发生死胎的 OR 值(95%CI)分别是 9.8(3.91~29.4)、7.0(4.15~11.8)、17.4(8.27~36.7)和 22.9(10.2~51.6),其中小胎儿的死亡率高于大胎儿。当双胎中至少一胎是小于胎龄儿时,发生胎死宫内的风险更高,但新生儿死亡风险并没有显著增加。因此建议,如发现双绒毛膜双胎生长不一致,晚孕期应加强监护,综合考虑胎儿估测体重、孕周、母体情况等因素,选择适宜的分娩时机。(证据等级 II b)

问题 3:双绒毛膜双胎中一胎胎死宫内对母胎的影响以及临床处理?

【专家观点或推荐】 双绒毛膜双胎胎盘之间无吻合血管,其中一胎胎死宫内一般不会因血管交通因素对另一胎造成不良影响。但早产是双绒毛膜双胎中一胎胎死宫内后的最大风险,共存胎儿发生胎死宫内的风险也较高。(推荐等级 B)

2019年 Mackie 等^[20]更新了其团队发表于2011年的 meta 分析。新的研究发现,当双绒毛膜

双胎中的一胎于孕14周后胎死宫内时,另一胎胎死宫内的发生率(OR值及其95%CI)为22.4%(16.2%~30.9%)、早产的发生率为53.7%(40.8%~70.6%),产后新生儿颅脑影像学异常、神经发育异常和新生儿死亡率分别为21.2%(10.6%~42.4%)、10%(3.9%~27.7%)和21.2%(14.5%~31.2%)。该研究所揭示的双绒毛膜双胎一胎胎死宫内后,共存胎儿的死亡率及神经发育异常的风险高于以往文献报道。尽管作者指出,对发表文章的选择偏倚可能导致结果中的风险增高,但应强调对存活的共存胎儿产前密切监测的重要性。(证据等级IIb)

(三)单绒毛膜双胎孕期特殊并发症

问题4:如何治疗TTTS?

【专家观点或推荐】对于Quintero分期II期及以上的孕16~26周的TTTS,可提供胎儿镜激光治疗。TTTS的治疗应该在有能力进行宫内干预的胎儿医学中心进行。(推荐等级A)

胎儿镜下胎盘吻合血管激光电凝术能明显改善TTTS患儿的预后^[21-22],最佳手术孕周为孕16~26周。但对于I期TTTS采用期待治疗、羊水减量或胎儿镜激光治疗,尚未形成共识。尽管相关随机对照研究已开展数年,但尚未得出结论性意见。根据已有文献,期待治疗者双胎存活率为57.9%~76.6%,至少一胎存活率为75.8%~90.2%。10%~59%的I期TTTS可能出现进展(样本量9~49例)。当羊水减量作为一线治疗时,双胎存活率为59%~90%,至少一胎存活率为90%~96%,0~47.7%出现病情进展(样本量19~30例)。当胎儿镜作为一线治疗时,双胎存活率为71%~83%,至少一胎存活率为86%~95%,未报道术后进展(样本量20~110例)^[21-23]。这些研究提示,对I期TTTS直接行胎儿镜治疗,其胎儿存活率与期待治疗和羊水减量相近,但可能有助于减缓病情进展。由于相关研究样本量较少,且缺乏新生儿结局和儿童远期神经系统结局,以上结果仍期待大样本随机对照研究予以证实。(证据等级IIb)

随着胎儿镜手术的广泛开展,TTTS围产儿结局已得到极大改善。胎儿镜术后至少一胎存活率为

81%~88%,双胎存活率为56%~69%,平均分娩孕周超过32周^[24]。随着胎儿镜术式的发展,与选择性激光电凝术相比,Solomon技术可显著降低吻合血管残留所致的继发性TAPS(3%与16%)和TTTS复发的风险(1%与7%)^[25]。与围产儿相关的近期并发症还包括胎儿丢失(10%~30%)、胎膜早破(15%~40%)和羊膜束带综合征(2.2%)等^[26-28]。(证据等级IIb)

胎儿镜术后TTTS胎儿生后的远期并发症,尤其是神经系统损伤,一直是关注的重点。2020年发表的一项meta分析发现,TTTS胎儿生后发生神经系统并发症和严重神经系统并发症的风险分别为10%和6%^[22]。其他远期并发症包括受血儿心功能不全和右心室流出道梗阻等^[29]。但经过近10年的随访,大多数存活双胎儿童期心脏功能也未见异常。随着手术例数的积累,胎儿镜术后母体并发症也越来越受到关注。据报道,胎儿镜母体并发症总体发生率为6.2%,其中严重并发症(包括胎盘早剥、严重感染、肺水肿等)的发生率为1.7%^[30](证据等级IIb)。对接受胎儿镜激光治疗的孕妇进行长期随访,未发现胎儿镜激光治疗对母体的生育存在远期不良影响。

问题5:如何对sFGR进行分型、预后和临床干预的咨询?

【专家观点或推荐】sFGR的临床转归和处理较为复杂。应尽可能在有经验的产前诊断中心或胎儿医学中心接受详细的评估,制定诊疗方案。(推荐等级B)

sFGR的预后与分型有关,分型方法与原指南保持一致。

I型sFGR预后一般良好,小胎儿出现病情恶化(如脐血流缺失或倒置)的情况较少见。2019年一篇meta分析发现I型sFGR胎死宫内的比例仅为3.1%,存活胎儿中仅2.1%出现神经系统并发症^[31]。但近期文献报道,I型sFGR出现病情进展的比例为11.1%~26%^[32-33],提示对I型sFGR孕妇也应加强监测。对于病情稳定的I型sFGR,可期待妊娠至34~36周分娩^[12]。(证据等级IIb)

II型sFGR的小胎儿多存在严重的胎盘灌注不

良,70%~90%的胎儿在孕30周前出现病情恶化^[34]。有学者对Ⅱ型sFGR的临床结局进行分析发现,接受期待治疗的小胎儿存活率为70%~88%^[31-35]。但由于相关研究样本量少(8~47例),且各研究中心对sFGR的定义、监测频率、分娩时机以及胎儿存活率的定义均不相同,导致各研究结果之间缺乏可比性。因此亟待采用统一定义、统一诊治流程的多中心、大样本的研究。目前推荐每周评估胎儿羊水与血流,每2周评估胎儿生长发育与趋势。若小胎儿病情稳定,建议一般不超过孕32周终止妊娠。(证据等级Ⅱb)

Ⅲ型sFGR小胎儿的健康情况多能在孕32~34周之前保持稳定,有10.1%(95%CI:4.9%~16.9%)可能发生恶化^[36]。15%~20%的Ⅲ型sFGR会发生小胎儿突然死亡。即使双胎均活产,大胎儿存在脑损伤的风险为15%~30%^[34]。这是由于Ⅲ型sFGR多存在较大直径的动脉与动脉吻合,虽然可以通过“代偿”对小胎儿起保护作用,但当小胎儿发生胎心率下降或血压降低时,大胎儿会通过粗大的吻合血管迅速向小胎儿体内急性输血,导致大胎儿死亡或发生神经系统损伤。接受期待治疗的Ⅲ型sFGR中,双胎存活率为87%~92%,大胎儿娩出后头颅影像学异常的发生率显著高于小胎儿(16.3%与7.5%)^[31,36-37]。目前对Ⅲ型sFGR建议的宫内监测频率与Ⅱ型一致,建议一般不超过孕34周终止妊娠。(证据等级Ⅱb)

当超声提示Ⅱ型和Ⅲ型sFGR出现小胎儿病情恶化或濒死的表现,如小胎儿静脉导管a波持续性倒置、羊水过少、胎儿水肿或生长停滞时^[37],可考虑宫内干预,提供选择性减胎术或胎儿镜下胎盘吻合血管激光电凝术。(证据等级Ⅱb)

常用的选择性减胎术包括射频消融减胎术、超声下双极电凝术和胎儿镜下脐带凝固术等。Ⅱ型和Ⅲ型sFGR减胎术后,新生儿存活率为73%~93%(样本量15~50例)^[33,35,38-39]。选择性减胎术的母体风险包括胎膜早破、出血、绒毛膜羊膜炎等^[30]。(证据等级Ⅱb)

对于小胎儿宫内状况恶化但有保留双胎意愿的家庭,可尝试胎儿镜手术。与TTTS的胎儿镜治疗

相比,sFGR的小胎儿羊水多在正常范围,且受到操作空间和可视度制约,手术较为困难。胎儿镜手术的优势在于通过阻断吻合血管。当单绒毛膜双胎之一胎死宫内时,胎儿镜手术可显著降低另一胎神经系统损伤的风险,且有机会保留双胎(Ⅱ型和Ⅲ型sFGR接受胎儿镜治疗后,双胎存活率分别为38.7%和67%)^[31,40]。但胎儿镜手术也存在一些弊端。与期待治疗相比,胎儿镜术后小胎儿死亡率上升,且大胎儿存活率略低于选择性减胎术。胎儿镜的母体风险与选择性减胎术相同。(证据等级Ⅱb)

由于各中心对sFGR的定义、宫内干预时机和干预经验均有所不同,对于Ⅱ型和Ⅲ型sFGR,尚不明确宫内治疗是否能真正改善围产儿结局,仍需统一定义下的多中心、大样本研究进一步证实。在临床实践中应该告知孕妇及家属其胎儿的可能预后,在充分咨询的基础上根据病情的严重程度、家属的意愿,以及医院是否具备宫内干预的条件,制定个体化的治疗方案。

问题6:单绒毛膜双胎一胎胎死宫内后,如何咨询存活胎儿的预后?

【专家观点或推荐】 由于单绒毛膜双胎的特殊性,建议由有经验的专科医师负责存活胎儿的预后咨询。(推荐等级B)

在单绒毛膜双胎妊娠中,关于早孕期双胎之一胎死宫内对另一胎儿的潜在风险及严重程度,目前尚无研究证实。中、晚孕期单绒毛膜双胎一胎死亡后,另一胎会通过胎盘吻合血管对死亡胎儿进行急性宫内输血,从而导致供血儿脑损伤甚至死亡。2019年Mackie等^[20]的一项meta分析发现,当单绒毛膜双胎一胎于孕14周死亡后,共存胎儿胎死宫内的发生率(95%CI)为41.0%(33.7%~49.9%)。存活胎儿中,20.0%(12.8%~31.1%)产前MRI出现异常影像学表现。早产、新生儿颅脑影像学异常、神经发育异常和新生儿死亡率分别为58.5%(33.7%~49.9%)、43%(32.8%~56.3%)、28.5%(19.0%~42.7%)和27.9%(21.1%~36.9%)。这个研究结果提示,单绒毛膜双胎一胎胎死宫内后,共存胎儿的死亡率高于以往的文献报道。单绒毛膜双胎一胎发生胎死宫内的孕周是影响存活胎儿预后

的关键因素。与孕28周后死亡者相比,孕28周前发生一胎死亡者,存活胎儿胎死宫内和新生儿死亡的风险均显著增高[OR值(95%CI),2.31(1.02~5.25)和2.84(1.18~6.77)]。当合并sFGR和早产时,新生儿的死亡风险明显增高[4.83(1.14~20.47)和4.95(1.71~14.30)]^[20](证据等级II b)。

问题7:如何处理双胎反向动脉灌注(twin reversed arterial perfusion, TRAP)序列征?

【专家观点或推荐】 应将TRAP序列征的孕妇及时转诊到有经验的产前诊断中心或胎儿医学中心进行监测,给予相应的咨询,提供合理的治疗方案。(推荐等级C)

TRAP序列征的治疗方式和手术指征与2015双胎指南保持一致。但对于宫内治疗的时机,目前存在较大争议。传统的TRAP序列征宫内治疗在孕16周后进行,其成功率可达80%~90%。但在等待宫内治疗的过程中,约有1/3的泵血儿面临宫内死亡的风险^[41]。宫内干预成功的TRAP序列征病例,泵血儿发生早产和低出生体重的风险增加,可能会影响个体远期的健康发育,增加远期救治的社会经济成本。因此,也有学者主张在早孕期发现TRAP序列征后,于孕16周前进行宫内干预^[42-44]。但这仍需更大样本的数据支持。对于手术指征或手术时机的选择,建议临床医生进行个体化评估。(证据等级II b)

问题8:如何诊断及处理单绒毛膜单羊膜囊(monochorionic monoamniotic, MCMA)双胎妊娠?

【专家观点或推荐】 MCMA双胎妊娠因为脐带缠绕风险较高,孕期需加强监测。MCMA双胎的分娩方式以剖宫产为宜,分娩时机以孕32~34周为宜。(推荐等级E)

目前认为,对MCMA双胎的最佳诊断时机为孕11~14周。由于卵黄囊的分裂时间接近于羊膜囊,故以往有学者提出采用早孕期计数卵黄囊数目诊断MCMA双胎的方法。但2019年的一项MCMA双胎队列研究发现,有32%的MCMA双胎存在双卵黄囊,所以建议将MCMA双胎的诊断时间推迟到至少胎龄8周后,在经阴道超声准确排除双胎间羊膜分隔后再诊断^[45]。(证据等级III)

MCMA双胎围产儿发病率和病死率较高。因此一旦诊断为MCMA双胎,应严密监护。但对于采用何种手段监测,以及监测频率如何,目前并无统一认识^[46]。2019年的一项多中心前瞻性队列研究了MCMA双胎的妊娠结局,发现孕24周前胎儿死亡率为31.8%,主要与自然流产、胎儿畸形有关;孕24周后围产儿的死亡率仅为14.7%,低于以往研究,且死亡率随着孕周增大而下降,死亡孕周分布在孕24~30周,30~32周和≥33周的比例依次为69.2%、11.8%和4.5%,这可能得益于近年来对单绒毛膜双胎管理策略的改进,包括超声早期诊断、严密监测以及适时(孕32~34周)分娩等^[47]。当MCMA双胎估测体重相差≥20%时,胎儿死亡的风险增大,应适当增加胎儿监测频率^[48]。这些研究提示,对不合并结构异常和其他单绒毛膜双胎并发症(如sFGR、TTTS等)的MCMA双胎,可考虑期待治疗。(证据等级II b)。

问题9:如何治疗TAPS?

【专家观点或推荐】 TAPS一经诊断,建议每周监测1次。目前对于TAPS进行宫内治疗的指征尚无共识^[17]。2019年的一篇meta分析发现,对TAPS进行期待治疗、胎儿宫内输血和胎儿镜激光术,围产儿死亡率分别为14.3%(13/91)、15.8%(12/76)和10.3%(3/29),存活胎儿发病率为23.5%(8/34)、25.6%(10/39)和0,差异无统计学意义^[49]。2020年发表的一项多中心研究纳入了249例原发的TAPS病例,比较期待治疗、宫内输血、胎儿镜激光术和选择性减胎术的妊娠结局,结果围产儿死亡率分别为11.9%(12/101)、3.8%(2/52)、12.9%(21/163)和2/17,新生儿严重并发症的发生率分别为28.0%(26/93)、44.0%(22/50)、30.3%(44/145)和4/17,差异均无统计学意义^[50]。目前尚无证据支持何种方法更为有效。(证据等级II b)

三、双胎临床研究领域最新热点问题

为了降低多胎妊娠的发病率和死亡率,改善多胎妊娠远期不良结局,减轻家庭的负担,2017年,由英国双胎和多胎协会(Twins and Multiple Births Association)、澳大利亚双胎研究协会(Twins Research Australia)和英国圣乔治大学(St George's

s University)共同牵头,采用 James Lind Alliance 的方法[51],对从事双胞胎及多胎专业领域的临床医生、护理人员、研究员,以及多胞胎和多胞胎父母进行问卷调查。通过对调查问卷以及相关指南问题的汇总和筛选,最终提出多胎研究领域十大亟待解决的问题,用以指导国际上该领域的研究方向,并为相关资助政策及指南的制定提供参考^[52]。现列举这十大问题如下。

- ①对相关工作人员开展多胎妊娠的专业培训,能否改善多胎妊娠孕妇的妊娠结局?
- ②如何降低多胎妊娠新生儿的住院率?如何缩短已住院新生儿的住院周期?
- ③如何预防或疏导多胎父母的产后心理健康问题?
- ④如何预防多胎妊娠的母体并发症?
- ⑤多胎妊娠的近远期结局如何?产前事件和医疗干预是如何影响这些结局的?
- ⑥三胎及三胎以上妊娠的最佳管理方案是什么?
- ⑦多胎妊娠中,小于胎龄儿的预期生长模式是什么?

如何评估并有效管理多胎的生长?

- ⑧父母怎样才能更好地促进多胎妊娠胎儿出生后的成长发育(语言能力和教育等)?
- ⑨多胎妊娠产妇的近远期健康风险有哪些?
- ⑩哪些产前因素(如生活方式的改变、健康史、性格特征),以及对多胎父母提供哪些支持,最有利于多胎妊娠胎儿的分娩,以及多胎妊娠胎儿生后及其父母的健康管理及发展?

本次更新后,本指南的全部推荐条款见附表 1。

参与本指南编写和讨论的专家 (以姓名拼音为序)陈敦金(广州医科大学附属第三医院)、段涛(同济大学附属上海第一妇婴保健院)、刘彩霞(中国医科大学附属盛京医院)、刘兴会(四川大学华西第二医院)、漆洪波(重庆医科大学附属第一医院)、孙路明(同济大学附属上海第一妇婴保健院)、王谢桐(山东第一医科大学附属省立医院山东省妇幼保健院)、王子莲(中山大学附属第一医院)、魏瑗(北京大学第三医院)、杨慧霞(北京大学第一医院)、赵扬玉(北京大学第三医院)、周祎(中山大学附属第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

附表1 双胎妊娠临床处理指南(2020年更新后)的全部推荐条款

问题	推荐条款	推荐等级
一、双胎绒毛膜性的判断		
如何判断双胎妊娠的绒毛膜性?	早、中孕期(孕6~14周)超声检查发现为双胎妊娠时,应该判断绒毛膜性,保存相关的超声图像	B
	如果判断绒毛膜性有困难时,需要及时转诊至区域性产前诊断中心或胎儿医学中心	E
二、双胎妊娠的产前筛查及产前诊断		
如何对双胎妊娠进行产前非整倍体筛查及双胎结构筛查?	孕11~13周+6超声筛查可以通过检测胎儿颈项透明层厚度评估胎儿发生唐氏综合征的风险,并可早期发现部分严重的胎儿畸形	B
	不建议单独使用中孕期生化血清学方法对双胎妊娠进行唐氏综合征筛查	E
	建议在孕18~24周进行超声双胎结构筛查。双胎容易因胎儿体位的关系影响结构筛查质量,有条件的医院可根据孕周分次进行包括胎儿心脏在内的结构筛查	C
无创产前检测是否适用于双胎妊娠常见非整倍体异常筛查?	早孕期应用母体血浆中胎儿游离DNA筛查21-三体具有较高的敏感性和特异性,筛查效能与单胎妊娠近似,且优于早孕期联合筛查或中孕期母体生化筛查	B
如何对双胎进行细胞遗传学诊断?	对于有指征进行细胞遗传学检查的孕妇,要及时给予产前诊断咨询	E
	双胎妊娠有创性产前诊断操作带来的胎儿丢失率要高于单胎妊娠。建议转诊至有能力进行宫内干预的产前诊断中心进行	B
	对于双绒毛膜双胎,应对2个胎儿进行取样。对于单绒毛膜双胎,通常只需对其中任一胎儿取样;但如出现一胎结构异常或双胎大小发育严重不一致,则应对2个胎儿分别取样	B
三、双胎的妊娠期监护		
如何进行双绒毛膜双胎的妊娠期监护?	双绒毛膜双胎较单胎需要进行更多次的产前检查和超声监测,需要有经验的医师对此种高危妊娠进行孕期管理	B
如何进行单绒毛膜双胎的妊娠期监护?	单绒毛膜双羊膜囊双胎的孕期监护需要产科医师和超声医师的密切合作。发现异常时,建议及早转诊至有条件的产前诊断中心或胎儿医学中心	B
	在充分知情告知的基础上,晚孕期加强对单绒毛膜单羊膜囊双胎的监护,酌情适时终止妊娠	C
四、双胎妊娠早产的筛查、诊断、预防和治疗		
预测双胎妊娠早产的母体危险因素有哪些?	既往早产史或既往早期足月单胎分娩史与双胎妊娠早产密切相关	B
	孕妇年龄、种族、产次、孕前体重指数、吸烟史,以及妊娠合并糖尿病,与双胎妊娠早产密切相关	B
宫颈长度测量能否预测早产?	经阴道宫颈长度测量及经阴道检测胎儿纤维连接蛋白可用于预测双胎妊娠早产的发生,但目前没有证据表明哪种方法更具优势	B
卧床休息可以减少双胎妊娠早产发生吗?	没有证据表明卧床休息和住院观察可以改善双胎妊娠的结局	A
宫颈环扎术可以预防双胎妊娠早产的发生吗?	对于宫颈长度<1.5cm或宫颈扩张>1cm的双胎妊娠,宫颈环扎术可能延长妊娠,并减少早产的发生	B
孕激素可以预防双胎妊娠早产的发生吗?	无症状且中孕期超声显示宫颈管短的双胎孕妇,阴道使用孕激素可降低<孕35周早产的风险,降低新生儿死亡率以及部分新生儿疾病的患病率。没有证据提示阴道使用孕激素对新生儿远期神经发育有显著影响	A
双胎的促胎肺成熟方法与单胎不同吗?	对早产风险较高的双胎妊娠,可按照单胎妊娠的处理方式进行糖皮质激素促胎肺成熟治疗	C
宫缩抑制剂可以预防双胎妊娠早产的发生吗?	与单胎妊娠类似,双胎妊娠中应用宫缩抑制剂可以在较短时期内延长孕周,以争取促胎肺成熟及宫内转运的时机	B
五、双胎妊娠的分娩方式和分娩孕周		
双胎妊娠如何选择分娩方式?	双胎妊娠的分娩方式应根据绒毛膜性、胎方位、孕产史、妊娠合并症及并发症、宫颈成熟度及胎儿宫内情况等综合判断,制订个体化的指导方案,目前没有足够证据支持剖宫产优于阴道分娩	C
	鉴于国内各级医院医疗条件存在差异,医师应与患者及家属充分沟通交流,使其了解双胎阴道分娩过程中可能发生的风险及处理方案、剖宫产的近期及远期的风险,权衡利弊,个体化分析,共同决定分娩方式	E
绒毛膜性能影响双胎妊娠分娩方式的选择吗?	无合并症的双绒毛膜双羊膜囊双胎及双绒毛膜单羊膜囊双胎可以选择阴道试产。单绒毛膜单羊膜囊双胎建议行剖宫产终止妊娠	B
如何决定双胎妊娠最佳分娩孕周?	建议对于无并发症及合并症的双绒毛膜双胎,可期待至孕38周时再考虑分娩	B
	无并发症及合并症的双绒毛膜单羊膜囊双胎,可以在严密监测下至孕37周分娩	B
	建议单绒毛膜单羊膜囊双胎的分娩孕周为孕32~34周,也可根据母胎情况适当延迟分娩孕周	C
	复杂性双胎(如TTTS、sFGR及双胎贫血-多血质序列征等)需要结合每个孕妇及胎儿的具体情况制定个体化的分娩方案	C

续附表 1

问题	推荐条款	推荐等级
双胎的胎方位影响分娩方式选择吗?	双绒毛膜双胎、第1个胎儿为头先露的孕妇,在充分知情同意的基础上可以考虑阴道分娩	B
双胎延迟分娩如何处理? ^a	双胎妊娠延迟分娩过程中存在发生严重母儿感染的风险,需向患者及其家属详细告知风险利弊,慎重决定	B
六、双绒毛膜双胎的孕期并发症		
如何诊断双绒毛膜双胎生长不一致?	双绒毛膜双胎生长不一致的诊断标准为双胎中一胎估测体重<同胎龄第3百分位数;或符合以下3个条件中的至少2个:(1)一胎估测体重<第10百分位数;(2)2个胎儿估测体重差异≥25%;(3)较小胎儿的脐动脉搏动指数>第95百分位数	E
对妊娠中晚期的双绒毛膜双胎生长不一致如何管理? ^a	建议将双胎生长不一致的孕妇转诊至有经验的产前诊断中心进行详细的胎儿结构筛查,并咨询及决定是否需要胎儿遗传学检查	B
七、双绒毛膜双胎中一胎胎死宫内		
双绒毛膜双胎中一胎胎死宫内对母胎的影响以及临床处理 ^a	双绒毛膜双胎由于胎盘之间无吻合血管,其中一胎胎死宫内一般不会对另一胎造成影响。但早产是双绒毛膜性双胎中一胎胎死宫内后的最大风险,共存胎儿死胎等风险也较高。发生神经系统后遗症的风险为1%,最主要的风险为早产。如果存活胎儿不存在危险因素或孕周远离足月,通常选择期待观察,结局良好	B
八、双绒毛膜双胎中一胎异常		
早孕期筛查双绒毛膜双胎头臀长的差异能预测不良妊娠结局吗?	早孕期超声筛查头臀长的差异预测不良妊娠结局的价值有限	B
九、单绒毛膜双胎妊娠孕期特殊并发症		
(一)TTTS		
如何诊断 TTTS?	对于单绒毛膜双胎孕妇,若短期内出现腹围明显增加或腹胀明显时应警惕 TTTS 的发生。如超声发现羊水量异常,建议转诊至区域性有条件的产前诊断中心或胎儿医学中心以明确诊断	E
如何对 TTTS 进行分期?	目前最常用的是 Quintero 分期	E
如何治疗 TTTS? ^a	对于 Quintero 分期 II 期及以上的孕 16~26 周的 TTTS,可提供胎儿镜激光治疗。TTTS 的治疗应该在有能力进行宫内干预的胎儿医学中心进行	A
(二)sFGR		
如何诊断 sFGR? ^a	诊断 sFGR 需符合双胎中一胎估测体重<第3百分位数,或符合以下4项中的至少2项:(1)一胎估测体重<第10百分位数;(2)一胎腹围<第10百分位数;(3)2个胎儿估测体重差异≥25%;(4)较小胎儿的脐动脉搏动指数>第95百分位数	E
如何对 sFGR 进行分型、预后和临床干预的咨询? ^a	sFGR 的临床转归和处理较为复杂,应尽可能在有经验的产前诊断中心或胎儿医学中心接受详细的评估,制定诊疗方案	B
(三)单绒毛膜双胎中一胎胎死宫内		
发现单绒毛膜双胎发生一胎胎死宫内后,建议转诊至区域性产前诊断中心或胎儿医学中心进行详细的评估		B
单绒毛膜双胎一胎胎死宫内后,如何咨询存活胎儿的预后? ^a	由于单绒毛膜双胎的特殊性,建议由有经验的专科医师负责存活胎儿的预后咨询	B
如何进行单绒毛膜双胎发生一胎胎死宫内后的妊娠管理?	建议产前诊断中心或胎儿医学中心对于单绒毛膜双胎中一胎胎死宫内孕妇制定个体化的诊疗方案	B
(四)单绒毛膜双胎中一胎畸形		
单绒毛膜双胎中一胎畸形如何诊断、咨询及处理?	单绒毛膜双胎胎儿畸形的发生率为单胎妊娠的2~3倍。单绒毛膜双胎孕妇发生一胎异常应进行个体化咨询,并给予相应的监测和手术治疗	B
(五)双胎反向动脉灌注序列征		
如何处理双胎反向动脉灌注序列征? ^a	应将双胎反向动脉灌注序列征的孕妇及时转诊到有经验的产前诊断中心或胎儿医学中心进行监测,给予相应的咨询,提供合理的治疗方案	C
(六)单绒毛膜单羊膜囊双胎妊娠		
如何诊断及处理单绒毛膜单羊膜囊双胎妊娠?	单绒毛膜单羊膜囊双胎妊娠因为脐带缠绕风险较高,孕期需加强监测。单绒毛膜单羊膜囊双胎的分娩方式以剖宫产为宜,分娩时机以孕32~34周为宜	E
如何诊断双胎贫血-多血质序列征?	双胎贫血-多血质序列征的产前诊断标准为临床排除 TTTS,多血质儿 MCA-PSV≤0.8MoM,贫血儿 MCA-PSV≥1.5MoM,或2个胎儿 MCA-PSV 差值≥1.0MoM。产后的诊断标准为2个胎儿血红蛋白水平差异≥80g/L,并且贫血儿与多血质儿的网织红细胞比值≥1.7	E

注:红色文字为对2015年“双胎妊娠临床处理指南”相应推荐意见做出更新,或本次更新时新增推荐意见;^a推荐意见无须更新,但更新了形成推荐的证据;TTTS:双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome);sFGR:选择性胎儿生长受限(selective fetal growth restriction);MoM:中位数倍数(multiple of the median);MCA-PSV:大脑中动脉收缩期峰值流速(middle cerebral artery peak systolic velocity)

DOI:10.1002/uog.20116.

参 考 文 献

- [1] GALEVA S, GIL MM, KONSTANTINIDOU L, et al. First-trimester screening for trisomies by cf DNA testing of maternal blood in singleton and twin pregnancies: factors affecting test failure[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,53(6):804-809.
- [2] GIL MM, GALEVA S, JANI J, et al. Screening for trisomies by cf DNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,53(6):734-742.
- [3] FOSLER L, WINTERS P, JONES KW, et al. Aneuploidy screening by non-invasive prenatal testing in twin pregnancy [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017,49(4):470-477.
- [4] LE CONTE G, LETOURNEAU A, JANI J, et al. Cell-free fetal DNA analysis in maternal plasma as screening test for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(3):318-324.
- [5] LIAO H, LIU S, WANG H. Performance of non-invasive prenatal screening for fetal aneuploidy in twin pregnancies; a meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2017,37(9):874-882.
- [6] HE Y, WANG Y, LI Z, et al. Clinical performance of non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13 in twin pregnancies: A cohort study and a systematic meta-analysis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020,99(6):731-743.
- [7] BERVEILLER P, ROUSSEAU A, ROUSSEAU M, et al. Risk of preterm birth in a twin pregnancy after an early-term birth in the preceding singleton pregnancy: a retrospective cohort study[J]. *BJOG*, 2020,127(5):591-598.
- [8] MARLEEN S, HETTIARACHCHI J, DANDENIYA R, et al. Maternal clinical predictors of preterm birth in twin pregnancies: A systematic review involving 2,930,958 twin pregnancies[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 230:159-171.
- [9] LI C, SHEN J, HUA K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019,220(6):543-557.
- [10] ROMERO R, CONDE-AGUDELO A, EL-REFAIE W, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017,49(3):303-314.
- [11] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科
- 学会分会产科学组. 双胎妊娠临床处理指南(第二部分): 双胎妊娠并发症的诊治[J]. *中华围产医学杂志*, 2015,18(9):641-647.
- [12] KHALIL A, RODGERS M, BASCHAT A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016,47(2):247-263.
- [13] 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.
- [14] LITWINSKA E, SYNGELAKI A, CIMPOCA B, et al. Intertwin discordance in fetal size at 11-13 weeks' gestation and pregnancy outcome [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020, 55(2):189-197.
- [15] TOLLENAAR LSA, LOPRIORE E, MIDDELDORP JM, et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(6):788-793.
- [16] TAVARES DE SOUSA M, FONSECA A, HECHER K. Role of fetal intertwin difference in middle cerebral artery peak systolic velocity in predicting neonatal twin anemia-polycythemia sequence [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,53(6):794-797.
- [17] KHALIL A, GORDIJN S, GANZEVOORT W, et al. Consensus diagnostic criteria and monitoring of twin anemia polycythemia sequence: a Delphi procedure[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019 Oct 12.
- [18] CHEUNG KW, SETO MTY, WANG W, et al. Effect of delayed interval delivery of remaining fetus(es) in multiple pregnancies on survival: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020,222(4):306-319. e18.
- [19] D'ANTONIO F, ODIBO AO, PREFUMO F, et al. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(1):11-23.
- [20] MACKIE FL, RIGBY A, MORRIS RK, et al. Prognosis of the cotwin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG*, 2019,126(5):569-578.
- [21] KHALIL A, COOPER E, TOWNSEND R, et al. Evolution of stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome (ttts): systematic review and meta-analysis [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2016,19(3):207-216.

- [22] MASCI DD, KHALIL A, DAMICO A, et al. Outcome of twin-twin transfusion syndrome according to the Quintero stage of the disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020 Apr 24.
- [23] ROSSI AC, D'ADDARIO V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature[J]. *Am J Perinatol*, 2013,30(1):5-10.
- [24] AKKERMANS J, PEETERS SH, KLUMPER FJ, et al. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2015,38(4):241-253.
- [25] SLAGHEKKE F, LOPRIORE E, LEWIL, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9935):2144-2151.
- [26] STIRNEMANN J, DJAAFRI F, KIM A, et al. Preterm premature rupture of membranes is a collateral effect of improvement in perinatal outcomes following fetoscopic coagulation of chorionic vessels for twin-twin transfusion syndrome: a retrospective observational study of 1092 cases [J]. *BJOG*, 2018,125(9):1154-1162.
- [27] KNIJNENBURG PJC, SLAGHEKKE F, TOLLENAAR LSA, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of postprocedural amniotic band disruption sequence after fetoscopic laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a large single-center case series [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020 Apr 23;S0002-9378(20)30464-6.
- [28] TOLLENAAR LS, SLAGHEKKE F, MIDDELDORP JM, et al. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2016,19(3):222-233.
- [29] MANNING N, ARCHER N. Cardiac manifestations of twinto-twin transfusion syndrome [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2016,19(3):246-254.
- [30] SACCO A, VAN DER VEEKEN L, BAGSHAW E, et al. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. *Prenat Diagn*, 2019,39(4):251-268.
- [31] TOWNSEND R, D'ANTONIO F, SILEO FG, et al. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,53(1):36-46.
- [32] PASQUINI L, CONTICINI S, TOMAIUOLO T, et al. Application of umbilical artery classification in complicated monochorionic twins[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2015,18(5):601-605.
- [33] RUSTICO MA, CONSONNI D, LANNA M, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017,49(3):387-393.
- [34] 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.
- [35] COLMANT C, LAPILLONNE A, STIRNEMANN J, et al. Impact of different prenatal management strategies in short- and long-term outcomes in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction and abnormal flow velocity waveforms in the umbilical artery Doppler: a retrospective observational study of 108 cases[J]. *BJOG*, 2020 May 16.
- [36] BUCA D, PAGANI G, RIZZO G, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017,50(5):559-568.
- [37] COUCK I, PONNET S, DEPREST J, et al. Outcome of selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies at 16, 20 or 30 weeks according to the new consensus definition [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020 Jan 16.
- [38] PARRA-CORDERO M, BENNASAR M, MART? NEZ JM, et al. Cord occlusion in monochorionic twins with early selective intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery doppler: a consecutive series of 90 cases[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2016,39(3):186-191.
- [39] LANNA MM, RUSTICO MA, DELL'AVANZO M, et al. Bipolar cord coagulation for selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies: 118 consecutive cases at a single center[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012,39(4):407-413.
- [40] PEEVA G, BOWER S, OROSZ L, et al. Endoscopic placental laser coagulation in monochorionic diamniotic twins with type ii selective fetal growth restriction[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2015,38(2):86-93.
- [41] LEWIL, VALENCIA C, GONZALEZ E, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence

- diagnosed in the first trimester[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010,203(3):213. e1-4.
- [42] TAVARES DE SOUSA M, GLOSEMEYER P, DIEMERT A, et al. Firsttrimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020,55(1):47-49.
- [43] MONE F, DEVASEELAN P, ONG S. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: a systematic review[J]. *J Perinat Med*, 2016,44(6):619-629.
- [44] ROETHLISBERGER M, STRIZEK B, GOTTSCHALK I, et al. First-trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: does size matter? [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017,50(1):40-44.
- [45] FENTON C, REIDY K, DEMYANENKO M, et al. The significance of yolk sac number in monoamniotic twins[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2019,46(3):193-199.
- [46] DANTONIO F, ODIBO A, BERGHELLA V, et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,53(2):166-174.
- [47] GLINIANAIA SV, RANKIN J, KHALIL A, et al. Prevalence, antenatal management and perinatal outcome of monochorionic monoamniotic twin pregnancy: a collaborative multicenter study in England, 2000-2013 [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,53(2):184-192.
- [48] SACCONI G, KHALIL A, THILAGANATHAN B, et al. Weight discordance and perinatal mortality in monoamniotic twin pregnancy: analysis of MONOMONO, NorSTAMP and STORK multiple-pregnancy cohorts[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2020,55(3):332-338.
- [49] HILL KM, MASOUDIAN P, FUNG-KEE-FUNG K, et al. Intrauterine interventions for the treatment of twin anemia-polycythemia sequence: a systematic review [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2019,41(7):981-991.
- [50] TOLLENAAR LSA, SLAGHEKKE F, LEWI L, et al. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management and outcome in an international cohort of 249 cases[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020 Jul 27; S0002-9378(20)30773-0.
- [51] COWAN K, OLIVER S. The James Lind Alliance Guidebook[M/OL]. 5th ed. (2013) [2020-08-10]. <http://www.jlguidebook.org/pdfguidebook/guidebook.pdf>.
- [52] LAM JR, LIU B, BHATE R, et al. Research priorities for the future health of multiples and their families: The Global Twins and Multiples Priority Setting Partnership [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019,54(6):715-721.