

双胎妊娠胎儿畸形的分布及相关因素分析

钟世林 方群* 韩振艳 罗艳敏 黄轩 陈筠虹 黄爱兰

(中山大学附属第一医院胎儿医学中心,广东 广州 510080)

【摘要】 **目的** 回顾性分析双胎胎儿畸形的分类及各类畸形比例,初步探讨双胎中各类畸形的相关因素。**方法** 对双胎合并胎儿畸形的病例,按畸形累及系统、畸形胎儿个数、畸形严重程度及孕妇年龄分组,分析各组畸形的比例,并分析各类畸形与绒毛膜性质、受孕方式及妊娠年龄的关系。**结果** 267例双胎合并畸形的胎儿中,按畸形的系统分组,比例依次为:心血管畸形(27.3%)、神经系统畸形(20.6%)、骨骼肢体畸形(15.7%)、泌尿系统畸形(13.1%)、水肿胎(12.0%)、颜面体表畸形(11.6%)、前腹壁畸形(8.2%)、消化系统畸形(6.0%)及呼吸系统畸形(5.6%)。非致死性畸形155例、致死性畸形112例,双胎之一畸形225例(84.3%)、两胎畸形42例(15.7%),双胎非特有畸形244例(91.4%)、双胎特有畸形23例(8.6%)。Logistic多因素分析显示:与单绒毛膜双胎畸形相比,双绒毛膜双胎畸形中泌尿系统畸形比例显著增加($P=0.007$);与自然受孕的双胎畸形相比,辅助生育后的双胎畸形中无脑儿比例显著增加($P=0.006$)。**结论** 双胎畸形中以心血管畸形比例最大,其次为神经系统畸形,骨骼肢体畸形位于第三;双胎之一畸形比两胎畸形常见;单发畸形比多发畸形常见;双胎非特有畸形比双胎特有畸形常见。

【关键词】 双胎;胎儿;畸形;绒毛膜性质

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

【Abstract】 Objective To investigate the classifications, the ratios and related factors of malformations in the fetuses of twin pregnancy. **Method** 267 twin pregnancies complicated with fetal malformations were analyzed by the ratios of malformations in different groups according to the affected systems, the numbers of affected fetuses, the severity of the malformations, chorionicity, conceived methods and maternal age. Among them, the chorionicity, conceived methods and advanced maternal age were investigated as the related factors of twin malformations. **Results** The ratios of malformations were as follow: cardiovascular system 27.3%, nervous system 20.6%, musculoskeletal system 15.7%, urinary system 13.1%, hydrops 12.0%, facial system 11.6%, anterior abdominal wall 8.2%, digestive system 6.0%, respiratory system 5.6%. Non-lethal malformations accounted for 58.1%, lethal malformation accounted for 41.9%; one fetus affected was 84.3%, both fetuses affected was 15.7%. There were 91.4% non twin-specific malformations and 8.6% twin-specific malformations. The Logistic multiple factors analysis showed that the dichorionic twins had significant contribution to the increase of urinary malformations' ratio ($P=0.007$); The assisted reproductive technology had significant contribution to the increased ratio of the anencephalus($P=0.006$). **Conclusions** The cardiovascular system malformation is the most common malformation in twin fetuses, the nervous system malformation is the second and the musculoskeletal system malformation ranks the third; One fetus affected is more common than both fetuses affected; Single defect is more common than multiple defects. Non twin-specific malformations are more than twin-specific malformations.

【Key words】 twin; fetus; malformation; chorionicity

* 通讯作者:方群,E-mail:fang_qun@163.com

双胎妊娠合并胎儿畸形是双胎常见并发症,指双胎之一畸形或两胎畸形。加强对双胎合并畸形的产前筛查及监测,及时发现畸形并进行必要的侵入性产前诊断或宫内干预,对降低双胎妊娠围产儿死亡率及出生缺陷率至关重要。本研究总结了广州市三家医院 267 例双胎妊娠合并胎儿畸形的临床资料,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2000 年 1 月至 2009 年 1 月在中山大学附属第一医院和广州市妇婴医院、2006 年 1 月至 2009 年 1 月在广东省妇幼保健院就诊及住院的 267 例双胎妊娠合并胎儿畸形。孕妇年龄 19~41 岁,平均年龄 29.3 岁,高龄妊娠(≥ 35 岁) 40 例(15.0%)。其中 139 例自然受孕,48 例辅助生育受孕,未知受孕方式 80 例;双绒毛膜双胎 102 例,单绒毛膜双胎 90 例,绒毛膜性质未明 75 例。所有病例均排除双胎输血综合征及双胎合并胎儿宫内生长受限。

1.2 方法

1.2.1 胎儿畸形诊断 208 例胎儿通过早孕期(孕 11~13 周)、中孕期(孕 20~24 周)超声波检查诊断畸形,59 例出生后体检及超声影像学检查诊断畸形。绒毛膜性质的诊断根据早孕超声波检查结果或者出生后胎盘以及两胎儿之间的隔膜来判断。

1.2.2 各类畸形的比例 按以下分组方法进行分组,分析各类畸形的比例。

1.2.2.1 按畸形的严重程度分为致死性畸形组和非致死性畸形组(参考 Schechtman 等^[1]的标准)。按畸形胎儿个数,分为双胎之一畸形组和两胎畸形组。按是否双胎特有的畸形,分为双胎特有畸形组和双胎非特有畸形组。双胎特有畸形包括联体双胎、双胎反向动脉灌注序列征(无心畸形)及寄生胎。其余为双胎非特有畸形。

1.2.2.2 参考国外相关文献^[1-4]对致死性畸形的界定,致死性畸形包括:无脑儿、露脑畸形、无脑无心胎、双侧多囊性肾发育不良、左心发育不良、单心房单心室、致死性骨发育不良、巴氏水肿胎及 13 三体综合征。若双胎之一仅合并一个畸形,则归为单发畸形组,其余归为多发畸形组。在畸形分类时,若为 2 个以上的系统的多发畸形,分别归入不同的系统;

若为同一系统的 2 个以上畸形,则按畸形的不同种类分别计算。

1.3 超声仪器 GE Voluson 730 EXPERT 超声仪、ALOKA 5500 型超声仪及 Acuson Sequoia 512 超声仪。

1.4 畸形的相关因素 分析按绒毛膜性质,分为单绒毛膜双胎畸形组(monochorionic twin, MCT)和双绒毛膜双胎畸形组(dichorionic twin, DCT);按受孕方式,分为自然受孕组和辅助生育组;按孕妇年龄分为高龄妊娠组和非高龄妊娠组。分析绒毛膜性质、受孕方式及孕妇妊娠年龄 3 个因素对各系统畸形、室间隔缺损、无脑儿、两胎畸形、多发畸形及致死性畸形比例的影响。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,计数资料组间比较用 χ^2 检验;分析绒毛膜性质、受孕方式及孕妇妊娠年龄 3 个因素对各畸形的影响采用非条件 Logistic 回归,结果用 OR 值(又称:优势比、比值比)表示。 P 小于 0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 双胎各系统畸形的比例及常见畸形各系统畸形的比例见表 1,最常见的 10 种畸形见表 2。

双胎之一畸形占 84.3%(225/267)、两胎畸形占 15.7%(42/267);非致死性畸形占 58.1%(155/267)、致死性畸形占 41.9%(112/267);单发畸形占 64.0%(171/267)、多发畸形占 36.0%(96/267);双胎特有畸形占 8.6%(23/267)、双胎非特有畸形占 91.4%(244/267)。

表 1 双胎各系统畸形的比例

各系统类型	<i>n</i>	%	胎儿染色体异常例数
心血管	73	27.3	4
神经系统	55	20.6	6
骨骼肢体	42	15.7	2
泌尿系统	35	13.1	1
水肿胎	32	12.0	2
颜面体表	31	11.6	5
前腹壁	22	8.2	1
消化系统	16	6.0	0
呼吸系统	15	5.6	0
总计	321		21

注:若存在 2 个以上的系统的畸形分别归入不同的系统

表2 双胎最常见的10种畸形

畸形类型	n	%
室间隔缺损	28	10.5
腹水	25	9.4
足发育不良	18	6.7
唇腭裂	15	5.6
无脑儿	14	5.2
淋巴水囊瘤	13	4.9
肾积水	12	4.5
房间隔缺损	12	4.5
胸腔积液	11	4.1
脐膨出	11	4.1
总计	159	

注:若存在同一系统的2个以上畸形,按畸形的不同种类分别计算

心血管系统(66例)及神经系统(46例)畸形中的常见的6种畸形见表3、4。

表3 双胎心血管系统畸形中常见畸形比例

心血管畸形类型	n	%
室间隔缺损	28	42.4
房间隔缺损	12	18.2
单心房室	7	10.6
心脏增大	7	10.6
心包积液	6	9.1
法洛四联征	6	9.1
总计	66	100

表4 双胎神经系统中常见畸形比例

神经系统畸形	n	%
无脑儿	14	30.4
轻度脑室扩张	10	21.8
脊柱裂	6	13.0
脑积水	6	13.0
脑膜膨出	5	10.9
脉络丛囊肿	5	10.9
总计	46	100

2.2 双胎畸形的相关因素 192例已知绒毛膜性物质双胎畸形中,DCT组占53.1%(102/192)、MCT组占46.9%(90/192),其中DCT组中泌尿系统畸形比例(19.6%)明显高于MCT组(6.7%)($P=0.009$),Logistic多因素分析显示:与MCT组比较,DCT组泌尿系统畸形比例显著增多,OR值为8.601($P=0.007$)。

187例已知受孕方式的双胎畸形中,自然受孕占74.3%(139/187)、辅助生育占25.7%(48/187)。

辅助生育的双胎畸形中消化系统畸形比例(14.6%)显著高于自然受孕(2.2%)($P=0.003$);无脑儿的比例(14.6%)高于自然受孕(3.6%)($P=0.019$)。Logistic多因素分析显示:与自然受孕的双胎畸形相比,辅助生育后的双胎畸形中无脑儿比例显著增加,OR值为9.768($P=0.006$),但受孕方式对消化系统畸形的比例无明显影响,OR值为8.915($P=0.077$)。

267例共有166例行产前诊断,包括123例双胎均行产前诊断和43例其中一胎行产前诊断,诊断14个胎儿染色体异常,包括6例双胎之一21三体综合征,染色体异常发生率4.8%(14/289)。

3 讨论

3.1 双胎中各类畸形的比例 Gul等^[5]报道,双胎妊娠中畸形的发生率约为6.3%,比单胎妊娠明显增高,其中严重畸形的发生率为4.8%。Glinianaia等^[6]报道,单胎妊娠畸形发生率为2.38%,而双胎合并畸形发生率为4.06%,为单胎的1.7倍,各种主要的先天畸形在双胎妊娠中的发生率都高于单胎,在所有的双胎合并畸形中,心血管畸形的比例达30.6%,其次为神经系统畸形,占13.5%。与其研究结果类似,本研究中心血管畸形比例最大,占27.3%。心血管畸形是类型最多、最复杂的畸形,涵盖心脏大小异常、位置异常、静脉心房连接异常、房室连接异常、心室动脉连接异常等各类畸形,共有20余种。而室间隔缺损在心血管畸形中占38.4%,比例最大,提示其是心血管畸形中最常见畸形。

联体双胎约占2.6%,与Glinianaia等^[6]的研究结果相近(2.5%)。联体双胎分类复杂,可分为对称性和非对称性联体双胎,其中对称性联体双胎如胸部联胎、剑突联胎、脐部联胎较常见,约占59%,而非对称性联体双胎罕见,比例小于10%^[7]。本文7例联体双胎中胸脐联胎(指胸部至脐部间的中线结构联体)4例,占57.1%;脐部联胎2例,占28.6%;双臀联胎(指头部至腹部间的中线结构联体)1例。国外文献报道的联体双胎中,也以胸脐联胎为主,占30%左右^[8],可见胸脐联胎是最常见的

一种类型。

Li等^[4]对出生缺陷的研究显示,81%的双胎出生缺陷仅累及一胎。本研究结果亦提示两胎畸形较少见。理论上,同时影响到两胎发育的因素会引起两胎畸形,如单合子双胎共有的遗传因素、双胎共有的宫内环境因素,如果两胎畸形少见,推测这些共有的遗传或环境因素可能不是双胎畸形的主要原因,或者提示双胎中多数致畸因素可能仅对一个胎儿产生影响从而导致单个胎儿畸形,值得进一步研究。

有关各类畸形的比例,我们的结果与文献报道有不同,这可能与区域性研究的偏差有关。部分早孕期出现的重度或致死性畸形诊断难度较大,这些胎儿可能出现死胎,超声无法对畸形做出明确诊断。此外,胎儿彼此之间的遮挡及羊水过少是影响超声诊断的因素。畸形的产前检出率也受超声仪器的分辨率及超声医师的技术水平的影响。

3.2 双胎合并畸形的相关因素 双胎合并畸形的发生原因复杂,可能与高龄妊娠、绒毛膜性质及受孕方式等因素有一定的联系。高龄妊娠增加了双胎发生率的同时,亦提高了染色体异常的风险,从而可能增加了畸形的发生率。

绒毛膜性质是影响双胎发育的重要因素,不同的畸形可能与特定的绒毛膜性质相关,如双胎反向动脉灌注序列征,两胎之间的影响取决于单绒毛膜胎盘内的血管吻合。由于单绒毛膜双胎之间的联系密切,在宫内资源有限的情况下,容易出现一胎发育失衡从而导致畸形。Gul等^[5]研究提示,MCT胎儿畸形的发生率比双绒毛膜双胎明显增高。Bahtiyar等^[9]发现 MCDA 双胎中先天性心脏病发生率为4.8%,远高于人群中的发生率,表明 MCDA 双胎妊娠是先天性心脏病的高危因素,本研究未发现心血管畸形在 DCT 畸形和 MCT 畸形中的比例有显著差异,但是由于未能将正常的双胎纳入统计,因而无法分析心血管畸形在2种绒毛膜性质双胎畸形中比例的差别。本研究提示,泌尿系统畸形的比例在 DCT 畸形中显著增高,Logistic 多因素分析结果亦提示双绒毛膜对泌尿系畸形比例存在显著影响,国外的报道也提示泌尿系统畸形在 DCT 畸形中的比

例比 MCT 畸形大^[6],其原因有待进一步的研究。

近20年来,辅助生育技术是否与出生缺陷相关的问题引起广泛关注^[10-14]。曾有研究发现,辅助生育后的双胎中胎儿畸形的发生率大于自然受孕^[15]。本研究提示,辅助生育后双胎畸形中无脑儿的比例明显增高,Greenland等^[16]研究认为无脑儿可能与卵巢过度刺激有关;Ben-Ami等^[17]的报道无脑儿在辅助生育技术后的双胎中发生率明显高于自然受孕,提示无脑畸形可能与辅助生育技术存在一定的联系,但是无脑儿与辅助生育技术本身有关还是与辅助生育的双胎妊娠有关值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Schechtman KB, Gray DL, Baty JD, et al. Decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000 pregnancies[J]. *Obstet Gynecol*,2002,99(2):216-222.
- [2] Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999,181(4):893-897.
- [3] Lust A, De Catte L, Lewi L, et al. Monochorionic and dichorionic twin pregnancies discordant for fetal anencephaly: a systematic review of prenatal management options [J]. *Prenat Diagn*,2008,28(4):275-279.
- [4] Li SJ, Ford N, Meister K, et al. Increased risk of birth defects among children from multiple births[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*,2003,67(10):879-885.
- [5] Gul A, Cebeci A, Aslan H, et al. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2005, 20(4):244-248.
- [6] Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(6):1306-1311.
- [7] Blickstein I, Keith LG. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation and perinatal outcome [M]. UK: Taylor and Francis Group,2005. 234-238.
- [8] Kaufman MH. The embryology of conjoined twins [J]. *Childs Nerv Syst*, 2004,20(8-9):508-525.
- [9] Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, et al. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review [J]. *J Ultrasound*

- Med, 2007,26(11):1491-1498.
- [10] Bower C, Hansen M. Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2005, 17(3):329-333.
- [11] Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(2):360-366.
- [12] Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, et al. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(6):1154-1163.
- [13] Hansen M, Bower C, Milne E, et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(2):328-338.
- [14] Kurinczuk JJ, Hansen M, Bower C. The risk of birth defects in children born after assisted reproductive technologies[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2004, 16(3):201-209.
- [15] 王志坚, 邵小光. 辅助生育技术受孕和自然受孕双胎妊娠结局的临床比较[J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16(6):417-419.
- [16] Greenland S, Ackerman DL. Clomiphene citrate and neural tube defects: a pooled analysis of controlled epidemiologic studies and recommendations for future studies [J]. *Fertil Steril*, 1995, 64(5):936-941.
- [17] Ben-Ami I, Vaknin Z, Reish O, Sherman D, et al. Is there an increased rate of anencephaly in twins? [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25(11):1007-1010.

编辑:宋文颖

(收稿日期:2012-08-15)

视频导读

无创性产前诊断时代下传统产前筛查标志物地位

Howard Cuckle

(美国哥伦比亚大学妇产科)



该讲课视频选自第二届“中国胎儿医学大会”,由 Howard Cuckle 教授主讲。

Howard Cuckle 教授,现任国际产前诊断协会主席,美国哥伦比亚大学妇产科系教授,也是英国利兹大学医学院的名誉教授。Cuckle 教授及其团队已经开发了一系列最好的产前筛查测试方法。他现在所研究的项目涉及唐氏综合征、囊性纤维化,神经管缺陷,脆性 X 染色体以及先兆子痫的不良妊娠结局。

Howard Cuckle 教授介绍了传统的血清学筛查、传统的血清学筛查的优点及局限性,及其在无创产前诊断中的作用。