

单绒毛膜双羊膜囊性双胎妊娠的合并症及处理方式(II)

Liesbeth Lewi^{1,2} Dominique Van Schoubroeck¹ Eduard Gratacós³ Ingrid Witters¹
Dirk Timmerman¹ Jan Deprest^{1,2}

(1. Gasthuisberg 大学医院妇产科; 2. 比利时鲁汶大学医学院外科; 3. 西班牙巴塞罗那 Vall d'Hebron 医院妇产科)

【摘要】 综述目的 与双绒毛膜双胎妊娠相比,单绒毛膜双胎妊娠有非常高的胎儿丢失率、围产期死亡率和发病率。这是因为双胎间无法预料的血管交通吻合及单个胎盘的失衡分配。**最新发现** 尽管某些特定的血流动力学因素和激素可能参与双胎输血综合征(TTTS)的病理生理过程,但通常认为 TTTS 的病理生理过程是以血管构建为基础的。关于减少羊水、胎儿镜下激光凝固术和造口术的大规模随机试验仍无结果。随着胎儿镜激光治疗所需的硬件和仪器进一步完善,单绒毛膜双胎在妊娠早期出现严重的生长不协调问题已得到解决。已提出几个 TTTS 的发病机制,但对于其发生过程仍知之甚少。而且脐动脉多普勒波形对双胎妊娠并无和单胎妊娠同样的预测价值。对双胎间的血管吻合进行预防性激光阻塞可以预防单胎胎死宫内这类不良事件的发生。但这一预防措施至今对改善妊娠结局并无任何益处。最后本文讨论了关于单绒毛膜双胎妊娠生长不协调和染色体异常的病理生理学机制及处理。通过针孔导入的激光和单极凝固术可以用来在妊娠早期进行选择性减胎或改善血流动力学情况。妊娠晚期或血流动力学正常时,双极凝固术似乎更有效。**总结** 近几年来,对单绒毛膜双胎妊娠合并症的理解已进一步深入。希望这些进步可以指导这类高危妊娠进行更好的检测,最终改善妊娠结局。

【关键词】 单绒毛膜双胎妊娠; 妊娠结局; 双胎输血综合征; 生长受限; 不协调; 胎儿手术; 激光; 双极; 减胎术; 综述

(续接上期)

1 单绒毛膜性双胎选择性生长阻滞

出生体重不均衡相差超过 25% 的妊娠比例在单绒毛膜性双胎和双绒毛膜性双胎相似^[2](分别为 11% 和 12%)。但是,与双绒毛膜性双胎相比,单绒毛膜性双胎出现严重的 sIUGR 的发病率更高^[5]。不幸的是,现有的数据资料都是 TTTS 和单纯性 sIUGR 的混合,虽然成长适当的胎儿根据是否出现羊水过多(羊水最大垂直暗区 > 8cm)便可轻松鉴别 TTTS 和 sIUGR。在孕中期诊断的超过 20% 的单绒毛膜性双胎 sIUGR 自然结局的资料仅存在于由

Quintero 等^[6]掌握的 17 个病例和由 VanGemert 等^[7](n=12)及 Mari 等^[8](n=18)报道的被误称为“假 TTTS”的病例资料。所有胎儿存活率为 78%,较小胎儿有 IUFD 的概率为 25%。在这些病例中较大胎儿伴随性出现 IUFD 的占 25%。

1.1 单绒毛膜性双胎选择性生长阻滞的病理生理学 单绒毛膜性双胎出现 sIUGR 通常无法用基因或染色体解释,因为根据定义 2 个胎儿携带相同的遗传信息,虽然如此,分裂球的不平等分配会导致孕早期出现单绒毛膜性双胎的不协调生长^[9]。影响单绒毛膜性双胎生长有 3 个基本因素:胎盘共享程度、每个胎盘部分的植入质量和血管构造情况。这些因素决定静脉回流量的大小,胎儿依靠静脉血供给它所需要的氧气的营养物质。因此,有动静脉交通的

血管网输入胎儿、胎儿有较小的胎盘领地都将更有利。这被称为“救助性输液”，这可以解释某些具有十分不平等胎盘分配的双胎不出现 sIUGR 的原因^[1]。产前扫描虽然可以发现动脉吻合和动静脉吻合，但是要在出生前准确地评估每个胎儿静脉回流量和功能性胎盘领域仍然不可能。另一方面，在孕 18~20 周的出生前检查中可以 100% 发现脐带附着^[10]，这被视为 1 个较好的评估胎盘共享程度的指标^[11]。胎盘研究已经证实帆状/正常附着在单绒毛膜性双胎出现几率是双绒毛膜性双胎的 3 倍(分别为 18% 和 6%)。同样的，近半数带有帆状/正常附着的胎儿出生体重不协调，相差 20% 或更多，然而在双绒毛膜性双胎这个结构并没有增加胎儿出现显著的出生体重不均衡的风险^[12]。虽然如此，脐带边缘附着被认为与低体重相关，即使是单胎也有关联，这可以看作是对原始植入位置血供减少作出的适应性改变，导致胎盘移向营养环境更好的位置^[13]。低灌注区易发生胎盘绒毛的萎缩或退化，反之血供有利的区域胎盘绒毛会强化增殖。与单绒毛膜性双胎中正常生长的胎儿相比，发现 sIUGR 胎儿胎盘部分区域螺旋动脉血流阻力增强，这暗示在 sIUGR 区域可存在受损的滋养层侵袭母体螺旋动脉^[14]。sIUGR 胎儿胎盘部分出现有缺陷的胎盘形成，可以造成观察到的某种必需或非必需氨基酸浓度过低^[15]，胰岛素样生长因子-Ⅱ(IGF-Ⅱ)过低也认为是单绒毛膜性双胎妊娠的 sIUGR 胎盘功能的重要调控因子^[16]。

1.2 单绒毛膜性双胎选择性生长阻滞的处理 一旦单绒双胎中诊断出早期 sIUGR，随访和确认胎儿健康情况是必须的。然而，不知道怎样做是最好的方式。脐动脉多普勒超声测量被认为可改善高危单胎孕妇的结局，但是对单绒双胎未必有相同的预测价值。初步数据显示 A-A 吻合影响脐动脉波形，导致舒张末期间断性缺失或回流。这种现象在 15% 单绒双羊双胎中(5/33)已经观察到，并且仅出现在较小胎儿中。所有病例中除 1 个病例外，其他都生长不平衡差异达 30% 甚至更多^[17]。脐动脉波形图案反映了下游血管的阻力，这在单绒双胎中不仅由适当的螺旋动脉侵袭决定，还决定于从吻合处分流

的方向和程度。

这使对多普勒观测结果的解释出现矛盾，因为双胎中 sIUGR(选择性胎儿宫内生长受限)胎儿心脏舒张末期血流缺如和逆向的血流，可能更多表明(反复证实)1 个较大的 A-A 吻合存在，而在单胎这被认为是胎儿窘迫的标志。相反地，双胎中 sIUGR 胎儿与正常发育胎儿相比，sIUGR 胎儿脐动脉阻力更低，这表明双胎间存在严重的单向输血，提示 sIUGR 胎儿有严重贫血的风险^[18]。另外，有些单绒毛膜双胎并不受双胎输血综合征的影响，因为双胎中分享较小的胎盘，即使心脏舒张末期的血流缺如，从妊娠早期开始至孕 13 周胎儿的生存没受到不良影响^[1]。在单绒毛膜双胎中，将胎儿脑血流的重新分配作为评估胎儿状态的参数是否更合适仍然没定论，但逻辑上似乎是可行的。数据资料仍然是有限的，在最近的 1 项研究中表明 70% 的 sIUGR 双胎可检测到胎儿脑血流的重新分配^[19]，还没有研究报告这些双胎的结局是更好还是更差。

严重的 sIUGR 早期可能的处理方案是可以期待治疗的，包括早产(如果被授权)，即将发生的 IUFD 时选择性的减胎及选择性凝固血管吻合支。Quintero 等^[6]报道了他们的经验，11 例单绒毛膜双胎在严重的 sIUGR 早期进行选择性的激光凝固 A-A 吻合，另外 17 例单绒毛膜双胎在严重的 sIUGR 早期给予期待治疗的病例，他们对这 2 种治疗方法进行了比较。理论上的优点是断开 2 个胎儿的血循环，使生长受限胎儿发生宫内死亡时，可以保护正常发育胎儿。因为单绒毛膜双胎的胎盘通过外科转化为 1 个“功能上”的双绒毛膜胎盘。然而两者之间在生存率和神经系统发病率方面^[20]没有明显的差异。针对前者并无更多益处的几种解释有：第一，选择性宫内生长受限的双胎中进行选择性的凝固血管吻合支比在双胎输血综合征技术上更有挑战性。因为在不存在羊水过多的情况下，需频繁的进行羊膜腔内输液来增加可见度，而且血管吻合更多在生长受限胎儿的羊膜腔内，所以需要额外的手术进路或羊膜隔造口。这些额外的干预可能增加风险如医源性的胎膜早破。另外，从怀孕早期开始不平衡的共用胎盘而不是血管吻合可能决定了生长情况；凝

固血管吻合支可能会降低选择性宫内生长受限双胎的已有的胎盘储备极限。最后,严峻的自然,早期的选择性宫内生长受限的单绒毛膜双胎需要更好的期待治疗:在选择性宫内发育受限的双胎中可能不发生 IUGR, 过度积极的处理可能带来妊娠丢失的风险^[1,21]。

2 单绒毛膜双胎器官结构和染色体异常的不一致

所有单绒毛膜双胎都被定义为单卵或称为“同一”双胞胎。大多数单绒毛膜双胎在外表上非常相似,尽管在出生体重上的巨大差异,甚至是结构上、染色体上的差异也有可能发生。事实上,越来越多的证据表明单卵双胎并不完全相同。基因表达的变化造成单卵双胎在表型甚至遗传上的差异。而单卵双胎基因表达的变化则是由合子后突变、亲代印迹效应、X-染色体的非对称失活及 DNA 甲基化不同引起^[22]。

2.1 先天性器官结构异常的不一致 在双胎中结构上的异常更常见。遗憾是大多数研究没有把发病率和卵型或者胎盘联系起来。不过,似乎在双合子双胎每胎的发生率和单胎是一样的,然而在单合子双胎中发生率是 2~3 倍高^[23]。与双胞胎有关的畸形是神经管缺陷、大脑缺陷、面部缺陷、胃肠,前腹壁缺陷和心脏缺陷^[24],甚至在单绒毛膜双胎中结构上异常的一致性是很小的($<20\%$)^[25]。发病率增加的确切机制还不知道,但有几个机制被提出。1 种可能是由双胎形成过程本身引起畸形,这是因为受精卵细胞内物质的不均衡分配或分裂时胞质偏向一侧而造成异常,比如中枢神经系统缺陷。此外在单绒毛膜双胎中,胚胎早期和胎儿晚期的血管形成可能解释了一些观察到的大脑不一致和先天性的心脏缺陷。在单绒毛膜双羊膜腔双胎中没有双胎输血综合征的先天性心脏缺陷的程度是 2.3%,有双胎输血综合征的是 7%,相比之下正常人群是 0.6%。在受试者中肺动脉瓣狭窄占了在双胎输血综合征病例中被发现所有的额外的先天性心脏缺陷,表明了在发展过程中血液动力学的不平衡成了 1 个重要原因。全球单绒毛膜双胎中的先天性心脏病的发病率(3.9%)与家族性先天性心脏病的发病率(2.5%)是

相当的。由于这个原因,1 个详细的超声心动图可以在妊娠中期和晚期进行,因为肺动脉狭窄是 1 个动态的过程可持续到分娩^[26]。

在单绒毛膜双胎中 1 个异常的独一无二的异常是双胎反向动脉血流综合征,可伴发于大约 1% 的单绒毛膜双胎妊娠。在双胞胎反向动脉血流综合征中,血液从 1 个泵胎儿的脐动脉沿着逆流方向到另 1 个灌注胎儿的脐动脉,通过动脉吻合支。被灌注的胎儿的血液供应是无氧的,从而导致了各种不同程度的大脑、心脏、上肢结构生长的缺陷。2 个准则似乎对双胞胎反向动脉血流综合征的发展是必须的。第一是动脉吻合支,第二是不一致的生长^[27]或者是单绒毛膜双胎中允许血液逆流的 1 胎宫内死亡^[28]。在双绒毛膜双胎中,在妊娠的前 3 个月中双胞胎中的 1 胎宫内死亡导致了“胎儿自然减灭”,但是在单绒毛膜双胎存在着吻合支,防止了自然减灭,保持了进一步的细胞生长和死胎的一些不同程度的分化^[29]。无论如何,在妊娠的前 3 个月扫描到单绒毛膜双胎中 1 胎发生宫内死亡是可疑的,双胞胎反向动脉血流综合征的鉴别诊断应记在心里,如果有任何疑问应安排后续的扫描观察^[30]。泵胎儿增加了灌注寄生胎儿的负担使得他自己有宫内充血性心力衰竭和水肿的危险^[31]。至少有 50% 的泵胎儿会死亡,因为充血性心力衰竭和因羊水过多所致的严重早产^[32]。由于双胞胎反向动脉血流综合征的高死亡率,外科手术可以治疗这种情况,这对确定那些妊娠不良后果的最大风险是有帮助的,可选择进行宫内治疗。受血儿和泵胎儿的大小比例^[33]和受血儿增长速度^[34]是有用的预测因素,双胎的体重比例超过 70% 以后提示预后不良。另外,泵胎儿和被灌注胎儿脐动脉多普勒的巨大差异预示着 1 个好的结局,说明较少的血流到了被灌注胎儿^[34,35]。目前尚不知道如何衡量这些参数把它们更早的应用到妊娠,因为还有其他研究人员发现在早孕期缺少这些因素发生妊娠丢失(没有发表数据)。然而,迫切地需要数据来确定在孕期更早、更容易治疗的病例。

2.2 染色体异常的不同 所有的单绒毛膜双胎是单合子,发生染色体畸形的风险同单胎妊娠是相同的,在多数情况下受平等的影响,尽管经常可以发现

非整倍体表型表达的不同^[36,37]。然而,单绒毛膜双胎的不一致性在人类近乎所有的非整倍体中被报道过(13-三体,21-三体,45X),大多数病例是1个是特纳综合征,另1个是难得或者是女的表型,通常为1个嵌合体^[92]。这种稀少的现象称为异核型单卵双生,这和合子后的有丝分裂有关(没有分裂或细胞分裂后期的滞后)。可能与好几种机制有关。合子可能最初核型正常(46),但是因为丝分裂没有分离,细胞分裂后期的滞后,三倍体(47)和单染色体细胞(45)的发生。相反的,合子可能最初是三倍体(47),但由于有丝分裂的分离,细胞分裂后期的滞后双倍体(46)可能形成-这个现象称为三倍体救援。在胚胎阶段,胚胎正常的来源只有3~5个原始细胞,在这个阶段分裂导致单绒毛膜双胎。如果这些细胞中的任何1个发生错误的有丝分裂,可能实际上引起了优势二倍体增殖,与非整倍体祖细胞分离。如果这个非整倍体是不行的,那么这个非整倍体双胎不会留下任何检测得到的残余而被吸收^[39]。然而,如果这个非整倍体可以发育的话,就可能会导致异核型单绒毛膜双胎。如果三倍体救援机制参与其中,那么二倍体胎儿有1/3机会显示单亲二倍体(UPD),这是特殊的染色体配对,三倍体也是这类。单亲二倍体所有的配对染色体继承了相同的亲代,只有当有关的配对染色体携带1个基因印迹或者是隐性突变的纯合子,他会产生1个正常的表型^[40]。单绒毛膜双羊膜囊双胎的异核型只有2个羊膜囊都进行羊膜腔穿刺才能被产前诊断,这个是在单绒毛膜双胎不同畸形时被推荐的^[38]。绒毛膜采样样本在理论上可以显示嵌合型、正常型和不正常型,这取决于合子后事件的类型和时间。在嵌合体绒毛样本中,靠近脐带附着位置的核型和胎儿各自的核型之间没有发现联系^[38]。单亲二倍体的存在排除了异核型的单卵双生。在异核型双胎中咨询的问题是很困难的,因为不太可能排除隐匿的,但是表型很重要,双胎为嵌合型,在羊水细胞内为正常核型。脐带穿刺可能在单绒毛膜双胎中帮助较少,因为在单绒毛膜双胎中血型嵌合总是存在的,这是因为血细胞经过了双胎间血管吻合支,这使得淋巴细胞的基因型不可靠。

2.3 在对单绒毛膜双胎中不一致畸形的处理 对单绒毛膜双胎结构上、染色体上畸形的不一致的处理包括期待治疗、选择性的堕胎或者终止妊娠。然而,对于单绒双胎中选择性的堕胎,以往运用于多绒毛膜双胎妊娠心内注射氯化钾的传统技术不能被使用,因为在单绒毛膜双胎妊娠时通过存在的吻合支,这种物质可以使其他胎儿发生栓塞^[41]。另外,血管的吻合导致1个胎儿宫内死亡后的急性大出血,使得另外1个胎儿有中枢神经系统损伤或者宫内死亡的危险。因此需要适当的技术来完全、永久地阻止动脉和静脉的血流流向靶胎儿^[42],与心脏内注射氯化钾相比这些操作增加了流产和早期胎膜早破的危险。另外,在1个异常的胎儿发生宫内死亡的双绒毛膜双胎中,期待治疗可能是更可行的,但在单绒毛膜双胎中需要精确地预防性的选择性堕胎。在不一致的染色体异常的处理中这一点尤其重要,非整倍体有1个高的自发性的胎儿宫内死亡率^[43,44]。

2.4 单绒毛膜双胎的脐带结扎技术 运用各种技术进行脐带栓塞是最初尝试的,包括无水酒精、圈扎、恩布酯凝胶^[43]。成功的病例被报道了,但不幸地是1个甚至是2个胎儿宫内死亡并不是罕见,可能因为是不完全性的血管闭塞、硬化剂的移动,对于孪生双胎的栓塞剂。Denbow等尝试了12次无水酒精和恩布酯凝胶后进行进一步栓塞,但是成功率只有33%。一些有微小危害的物质后来被认为能完全阻断通过脐动脉的血流。胎儿镜下脐带结扎已成为1个历史性技术,它无疑可以引起立即的、完全的和永久的阻断脐动、静脉血流,可以使任何大小的脐带结扎达到预期的目的。一旦可以进行内镜下操作,它会被更广泛的使用,双胎的存活率可超过70%。但是这些做法有引起胎膜早破的高风险,只能被认为是1个备选。

使用上面所述的器械进行激光凝结(图1a)是1个简单和直接的做法。胎儿镜下的激光凝结在16周时可以进行操作,使用带有1毫米胎儿镜和400微米激光的双针^[45]。在妊娠后期凝固脐带可能很困难。组织内激光凝固(图1b)已经运用于一些相对早期妊娠的病例中^[4,46]。这个技术需要在超声引导下用17号针刺到靠近卵黄动脉的胎儿腹壁。

通过这个针1束600微米的激光超过针尖4微米来凝固周围组织直到阻止血液流动。针的宫内定位应避免脐带的意外穿孔。这种做法似乎有局限性,在报道的少数病例中,血流可能没有完全阻断,尽管没有不利的后果^[46]。

由于在妊娠晚期激光凝固脐带的失败,笔者寻求双极能源(图1c、1d)。最初,使用1个大直径的钳子,但是现在市场上为需要设计了3毫米或者更小的设备来适应套管或者痿管。大多数步骤可以在超声引导下进行操作,但是偶尔使用胎儿镜后,大大降低了手术时间,但可能给胎儿带来无意的人为损伤的危险。因为需要1个辅助设备,所以可能会增加操作相关的并发症,但当操作很难的时候只能这么做。笔者通常总是试图在靶胎儿的液囊内完成工作,但需要时会使用羊膜腔内注射。在笔者进行的一系列10个病例中,2例病例发生了胎膜早破并引起妊娠终止。另外8例病例在平均35周时分娩,即超过治疗后15周^[3]。Nicolini等报道了他们研究的17例病例。存活率是81%(13/16个幸存者;1位患者因之后的畸形诊断而终止妊娠)。有1例因能量过大导致脐带穿孔而发生胎儿大出血。令人兴奋的是双极脐带凝固可以在妊娠晚期进行(如超过28周)。在这些案例中,笔者用3毫米的钳子伸直了进入,这样钳子可张开得更广(没有发表)。

同组织与内激光凝固非常相似的是单极凝固技术,在1998年第一次被描述^[4]。在妊娠早期针插入胎儿,但是在妊娠晚期脐带也是靶目标。迄今为止发布的经验包括11例双胞胎反向动脉血流综合征^[47]。在第1次尝试时2个步骤失败了(18%),在干预病例中成功了。在妊娠晚期失败的风险可能增大。所有需要干预的操作超过20周的宫内死亡使它失败或者复杂化。另1个重要的方面是在正常循环或高压情况下没有成功的病例被报道,诸如胎儿不一致的畸形,选择的病例是双胎输血综合征。

目前,不能肯定地说在单绒毛膜双胎中选择性堕胎哪种是最有效的方法。在不同的妊娠阶段和不同的适应证应用不同的技术。早期的针热凝固技术(既不是用激光也不是用单极凝结)在双胞胎反向动

脉血流灌注中是有效的,但是妊娠晚期双极凝固更加成功,这种技术对双胞胎反向动脉血流综合征和对正常血液动力学的单绒毛膜双胎有效^[48]。外科医生需要熟练地掌握几种技术,这能更好的根据每个病例的具体需要制订方案。

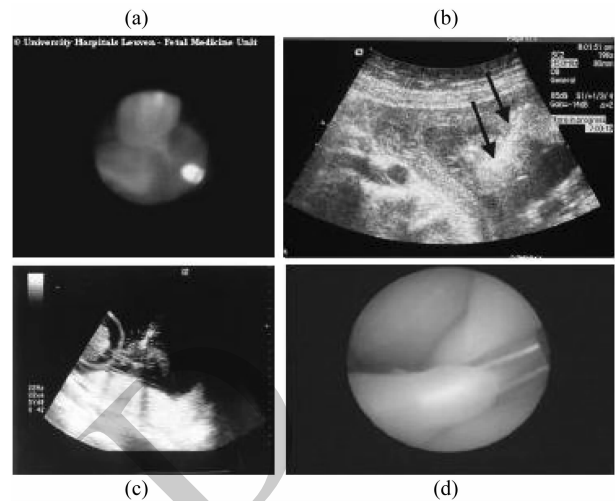


图1 选择性减胎术

- (a) 应用直径为400微米的纤维镜激光融合脐带根部;
 (b) 激光融合胎儿双胎间的逆向动脉灌注
 (箭头所指的是孔道和激光纤维头);
 (c) 超声显示双极融合脐带;(d) 内镜观察双极融合脐带

3 结论

笔者回顾了现在关于单绒毛膜双胎的文献,及其并发症及处理方法,尤其是特别关注了胎儿镜治疗在双胎问题中的作用。单绒毛膜双胎共用1个胎盘和血管吻合支的存在引起了独特的问题,在这些高风险的妊娠适当处理中绒毛膜性起着决定性作用。通过过去几年对其病理生理学的研究,对双胎输血综合征危险因素的认识已经提高了,其治疗方法也有很大进步;然而,对严重的选择性胎儿宫内生长受限的自然病程、处理和结局了解的相对较少,sIUGR伴发于大约11%的单绒毛膜双胎妊娠。单绒毛膜双胎的结局、双胎输血综合征和选择性胎儿宫内受限双胎的风险大部分取决于输血的程度、个体的大小,非共享胎盘的大小。因此用1种方法测量在宫内胎盘共享的精确程度是有帮助的,这可以预测结局和进一步完善现在的治疗方法。同样,早期和准确地诊断绒毛膜性有望成为实践标准。与双

绒毛膜双胎相比,单绒毛膜双胎的长期结果可以得到更多的信息。与此同时,单绒毛膜双胎的早期发现可以鉴别高危妊娠,并通过超声扫描密切随访。

参 考 文 献

- [1] Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofeta transfusion syndrome, and pregnancy outcome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182: 417-426.
- [2] Sebire N, Snijders R, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997, 104: 1203-1207.
- [3] Jolly M, Taylor M, Rose G, et al. Interstitial laser: a new surgical technique for twin reversed arterial perfusion sequence in early pregnancy[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 2001, 108: 1098-1102.
- [4] Deprest J, Audibert F, Van Schoubroeck D, et al. Bipolar cord coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182: 340-345.
- [5] Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins[J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97: 310-315.
- [6] Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, et al. Selective photocoagulation of the communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185: 689-696.
- [7] Van Gemert MJC, Vandenbussche FPHA, Schaap AHP, et al. Classification of discordant fetal growth may contribute to risk stratification in monochorionic twin pregnancies [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 16: 237-244.
- [8] Mari G, Detti L, Levi-D'Ancona R, et al. 'Pseudo' twin-to-twin transfusion syndrome and fetal outcome[J]. *J Perinatol*, 1998, 18: 399-403.
- [9] Machin GA. Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs[J]. *Am J Med Genet*, 1996, 61: 216-228.
- [10] Nomiya M, Toyota Y, Kawano H. Antenatal diagnosis of velamentous umbilical cord insertion and vasa previa with color Doppler imaging [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998, 12: 426-429.
- [11] Machin GA. Velamentous cord insertion in monochorionic twin gestation: an added risk factor [J]. *J Reprod Med*, 1997, 42: 785-789.
- [12] Hanley ML, Ananth CV, Shen-Schwarz S, et al. Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 99: 477-482.
- [13] Loos RJF, Derom C, Derom R, et al. Birthweight in liveborn twins: the influence of the umbilical cord insertion and fusion of the placentas[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 2001, 108: 943-948.
- [14] Matijevec R, Ward S, Bajoria R. Non-invasive method of evaluation of trophoblast invasion of spiral arteries in monochorionic twins with discordant birthweight [J]. *Placenta*, 2002, 23: 93-99.
- [15] Bajoria R, Soorranna SR, Ward S, et al. Placental transport rather than maternal concentration of amino acids regulates fetal growth in monochorionic twins: implications for fetal origin hypothesis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185: 1239-1246.
- [16] Westwood M, Gibson JM, Soorranna SR, et al. Genes or placenta as modulator of fetal growth: evidence from the insulin-like growth factor axis in twins with discordant growth[J]. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7: 387-395.
- [17] Nakai Y, Ishoko O, Nishio J, et al. Cyclic changes in the umbilical arterial flow in monochorionic diamniotic twin pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002, 101: 135-138.
- [18] Nikkels PGJ, van Gemert MJC, Bright JW. Late onset of discordant growth in a monochorionic twin pregnancy: vascular anastomoses determine fetal growth pattern and not placental sharing[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2001, 16: 23-25.
- [19] Gaziano E, Gaziano C, Brandt D. Doppler velocimetry determined redistribution of fetal blood flow: correlation with growth restriction in diamniotic monochorionic twins and dizygotic twins[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178: 1359-1367.
- [20] Myers SA, Bennett TL. Selective photocoagulation of monochorionic twin pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 187: 258-259.
- [21] Smithson N, Isherwood P, Rane A. Early onset discordant growth in a successful monochorionic twin pregnancy[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 2002, 109: 473-474.
- [22] Singh SM, Murphy B, O'Reilly R. Epigenetic contributors to the discordance in monozygotic twins [J]. *Clin Genet*, 2002, 62: 97-103.
- [23] Baldwin VJ. Pathology of multiple pregnancies[M]. New York: Springer-Verlag, 1994: 169-197.
- [24] Little J, Bryan E. Congenital anomalies in twins[J]. *Semin*

- Perinatol, 1986, 10: 50-64.
- [25] Bryan E, Little J, Burn J. Congenital anomalies in twins[J]. Baillieres Clin Obstet Gynecol, 1987, 1: 697-721.
- [26] Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJO, et al. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monozygotic twin pregnancies[J]. Heart, 2002, 88: 271-277.
- [27] Van Allen MI, Smith DW, Shephard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardiacus[J]. Semin Perinatol, 1983, 7: 285-293.
- [28] Gembruch U, Viski S, Bagamery K, et al. Twin reversed arterial perfusion sequence in twin-to-twin transfusion syndrome after the death of the donor co-twin in the second trimester[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001, 17: 153-156.
- [29] Chaliha C, Schwarzler P, Booker M, et al. Trisomy 2 in an acardiac twin in a triplet in-vitro fertilization pregnancy[J]. Hum Reprod, 1999, 14: 1378-1380.
- [30] Petersen BL, Broholm H, Skibsted L, et al. Acardiac twin with preserved brain[J]. Fetal Diagn Ther, 2001, 16: 231-233.
- [31] Gilliam DL, Hendricks CH. Holoacardius: review of literature and case report[J]. Obstet Gynecol, 1953, 2: 647-653.
- [32] Healey MG. Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival[J]. Teratology, 1994, 50: 205-213.
- [33] Moore TR, Gale S, Bernischke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning[J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163: 907-912.
- [34] Dashe JS, Fernandez CO, Twickler DM. Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 185: 135-139.
- [35] Brassard M, Fouron JC, LeDuc L, et al. Prognostic markers in twin pregnancies with an acardiac fetus [J]. Obstet Gynecol, 1999, 94: 409-414.
- [36] Schlessel JS, Brown WT, Lysikiewicz A, et al. Monozygotic twins with trisomy 18: a report of discordant phenotype[J]. J Med Genet, 1990, 27: 640-642.
- [37] Loevy HT, Miller M, Rosenthal IM. Discordant monozygotic twins with trisomy 13 [J]. Acta Genet Med Gemellol, 1985, 34: 185-188.
- [38] Nieuwint A, Van Zalen-Sprock R, Hummel P, et al. 'Identical' twins with discordant karyotypes [J]. Prenat Diagn, 1999, 19: 72-76.
- [39] Hall JH. Twins and twinning[J]. Am J Med Genet, 1996, 61: 202-204.
- [40] Kalousek DK. Pathogenesis of chromosomal mosaicism and its effect on early human development[J]. Am J Med Genet, 2000, 91: 39-45.
- [41] Olivennes F, Doumerc S, Senat MV, et al. Evidence of early placental vascular anastomosis during selective embryo reduction in monozygotic twins[J]. Fertil Steril, 2002, 77: 183-184.
- [42] Challis D, Gratacós E, Deprest J. Cord occlusion techniques for selective termination in monozygotic twins[J]. J Perinat Med, 1999, 27: 327-338.
- [43] Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, et al. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects [J]. Fetal Diagn Ther, 1995, 10: 356-367.
- [44] Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, et al. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999, 13:167-170.
- [45] Hecher K, Hackeloër BJ, Ville Y. Umbilical cord coagulation by operative microendoscopy at 16 weeks gestation in an acardiac twin[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1997, 10: 130-132.
- [46] Soothill P, Sohan K, Carroll S, et al. Ultrasound-guided, intra-abdominal laser to treat acardiac pregnancies[J]. Br J Obstet Gynaecol, 2002, 109: 352-354.
- [47] Holmes A, Jauniaux E, Rodeck C. Monopolar thermocoagulation in acardiac twinning [J]. Br J Obstet Gynaecol, 2001, 108: 1000-1002.
- [48] De Catte L, Camus M, Foulon W. Monozygotic high order multiple pregnancies and multifetal pregnancy reduction[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100: 561-566.

(赵德鹏 刘丹 樊佳丽 摘译 葛玉纯 校)