

重视双胎妊娠的早期筛查与后续规范化处理

周 祎

(中山大学附属第一医院 妇产科胎儿医学中心, 广东 广州 510080)



周祎,女,母胎医学专业博士、临床胎儿医学博士后,任中山大学附属第一医院妇产科胎儿医学中心副教授、副主任医师、硕士研究生及8年制研究生导师、英国胎儿医学基金会(FMF)评审专家及培训专家。担任《中国产前诊断杂志》(电子版)编委、国家自然科学基金评审专家、中华围产医学会胎儿医学协作组成员、中国影像技术学会妇产超声分会常委、广东省优生优育协会胎儿医学分会常委等职。近年主持国家自然科学基金、英国胎儿医学基金会研究项目、广东省国际合作项目等多项科研课题。翻译英国胎儿医学基金会(FMF)及 King's College Hospital 胎儿医学系列教程。致力于推动规范化的胎儿医学临床与科研、规范胎儿 NT 测量及遗传咨询、推动早孕期联合筛查等,在产前筛查、产前诊断、胎儿发育生物学、宫内治疗、复杂胎儿疾患的诊治尤其是复杂性双胎妊娠方面有丰富经验和深入研究。

【中图分类号】 R714.23 【文献标志码】 A

近年来,由于妇女生育年龄普遍提高、辅助生育技术的普及与某些不规范的卵巢刺激,使得多胎妊娠的病例越来越多,双胎妊娠的发生率接近自然双胎妊娠的3倍,而三胎妊娠的发生率则升高了十几倍。多胎妊娠的孕妇和胎儿容易出现各种并发症和合并症。以往在对多胎妊娠的管理中比较重视母体问题和妊娠中、晚期胎儿的管理,已有很多经验与较成熟的规范,本文不再赘述。需要指出的是,多胎妊娠的胎儿是高危胎儿,其围生期死亡率、患病率、流产率、胎儿畸形率、染色体异常的风险以及多胎特有并发症的发生率均明显升高,这是近些年产科临床和胎儿医学出现的新问题和难点,要求临床医生从妊娠早期开始就引起重视。本文以双胎妊娠为切入点,就其妊娠早期筛查和后续规范化处理(超声随访、早期识别复杂性双胎、产前诊断等)做一概述。

1 双胎妊娠早期筛查是后续诊断与处理的重要基础

双胎妊娠的产前筛查较单胎复杂和困难得多,而妊娠早期筛查尤为重要,这是一个富有挑战性的系统工程,医生应当对其有一个整体认识。

双胎妊娠早期筛查不仅包括绒毛膜性的确定,

而且还包括较为复杂的染色体非整倍体筛查。单胎妊娠中,至少8%的妊娠物染色体是非整倍体,包括唐氏综合征、18三体、13三体等。这些染色体非整倍体导致了50%的妊娠早期流产和5%~7%的死产与新生儿死亡。双胎妊娠胎儿染色体非整倍体的发生率高于单胎妊娠。过去30年,因为产前筛查方案的改进和技术的进步,单胎妊娠胎儿染色体非整倍体的检出率大幅提高。但是,对单胎有效的产前筛查方法并不完全适用于双胎妊娠。此外,对于单绒毛膜双胎,早期筛查还涵盖了妊娠早期复杂性双胎的识别问题(将在后面论述)。

1.1 孕周和绒毛膜性的确定至关重要 准确的孕周是进行胎儿染色体非整倍体产前筛查的前提。想要达到理想的检出率,首先必须获得准确的孕周。医生应当在妊娠11~14周对所有双胎妊娠进行超声检查,此时超声检查的目的是确定孕周、了解胎儿数目及绒毛膜性。

妊娠12周前通过测量胎儿头臀长(CRL)来推算孕周非常准确,误差在5天以内,建议尽可能采用。12周后可使用双顶径(BPD)测值来推算,但准确性降低。至妊娠中期,超声推测胎儿孕周的误差

可达2周。

绒毛膜性的确诊至关重要。绒毛膜性决定不同双胎的妊娠结局,合子性质决定了两种双胎有不同的产前筛查风险值计算方法。临床医生还应该明白单绒毛膜双胎(MCDA/MCMA)比双绒毛膜双胎(DCDA)有更多的围产期并发症和胎儿异常的风险,其24周前的流产、围产儿死亡、胎儿生长受限、早产和胎儿严重畸形的风险分别约是后者的6.7倍、2倍、1.5倍、2倍和4倍。

此外,双胎妊娠染色体非整倍体风险评估与绒毛膜性有关。理论上讲,单绒毛膜双胎妊娠的风险与单胎妊娠相同,两胎儿应同时为患儿或同为正常胎儿。特殊情况下亦可见单绒毛膜双胎染色体核型不一致。但在双绒毛膜双胎中,每个胎儿都有独立患染色体非整倍体的风险,至少出现1个胎儿染色体非整倍体的风险是单胎妊娠的2倍。这些应在风险评估时予以校正。

绒毛膜性的确诊依靠超声检查。若妊娠5~10周超声可见2个独立的妊娠囊或妊娠11~14周见到明确的“Lambda”标志,可以确诊双绒毛膜双胎;而单绒毛膜双胎此时的超声特征是胎膜分隔与胎盘连接处呈“T”征。妊娠早期超声诊断绒毛膜性的准确率达到96%~100%,妊娠中期则明显降低,约为80%。

1.2 孕妇高龄与双胎染色体非整倍体的背景风险 胎儿患染色体非整倍体的背景风险包括孕妇年龄、遗传病史、某些不良妊娠史等。胎儿三体综合征的发生率随孕妇年龄增加而升高。单胎妊娠妇女35岁以后,其发生率更是显著升高。以往把35岁及以上界定为“高龄孕妇”。分娩时32岁的双绒毛膜双胎孕妇其胎儿患唐氏综合征和其它染色体非整倍体的风险(约为1/250)与单胎妊娠35岁的孕妇相似,因此,双绒毛膜双胎孕妇,高龄应界定在32岁。而单绒毛膜双胎妊娠孕妇,高龄仍定义为35岁。在多数西方国家,尽管高龄不再是产前诊断的指征,但是高龄孕妇容易出现染色体不分离和重排,因此医生应该明白高龄依然是胎儿染色体非整倍体最常见的风险因素。

除高龄外,下面这些因素也会增加胎儿染色体

非整倍体的风险,包括既往常染色体三体儿妊娠史、既往47,XXX或47,XXY妊娠史、夫妻双方之一为染色体易位携带者、夫妻双方之一为染色体倒位携带者、三倍体儿妊娠史、反复妊娠早期流产的部分病例、夫妻双方之一染色体非整倍体等。有上述这些风险因素的个体应该成为遗传咨询的对象。

1.3 双胎妊娠血清学筛查应谨慎 对单胎妊娠而言,筛查假阳性率为5%时,妊娠中期使用三联筛查,对唐氏综合征的检出率可达65%~70%。18三体时,这3种血清标记物的水平均降低,因此三联法也可对18三体进行筛查。若妊娠中期使用四联筛查,对唐氏综合征的检出率可高达80%。在妊娠11~14周,采用孕妇血清学标志物联合胎儿颈项透明层厚度(nuchal translucency, NT)的联合筛查法,对唐氏综合征的检出率约为80%~90%或更高。早、中孕的整合筛查或酌情筛查更可使单胎唐氏综合征的检出率进一步提高至94%甚至更高,而假阳性率可降低为3%。

尽管双胎血清学筛查常用的标志物与单胎相同,但双胎妊娠血清标志物浓度受多种因素的影响。2010年Madsen等的研究发现,妊娠8~9周时,双绒毛膜双胎孕妇血清标记物水平并未如人们预想的那样升高2倍,仅为单胎同孕周的1.5MoM,单绒毛膜双胎则与单胎激素水平一致。至妊娠13周,双绒毛膜双胎孕妇血清标记物水平升高,约为单胎同孕周的2.0~2.1MoM,单绒毛膜双胎则达不到2倍,仅为1.6~2.0MoM。由于孕妇血清标志物反映的是两个胎儿的综合情况,有时由于一正常胎儿的存在而降低另一异常胎儿的检出率。

因此,单胎妊娠的产前筛查方法并不完全适用于双胎妊娠。妊娠中期双胎妊娠唐氏综合征的血清学筛查存在检出率低(比单胎妊娠三联筛查低约15%,另一研究认为检出率仅为50%)、假阳性率高(5%~15%)的问题,从而带来很多不必要的双胎产前诊断手术和流产,同时还伴有相当多的染色体非整倍体胎儿被漏诊,单绒毛膜双胎则尤甚。双胎妊娠不推荐进行妊娠中期血清学筛查,仅在无法测量胎儿NT时,可以考虑使用“孕妇年龄+妊娠中期血清学”的筛查方案。对此,医生应该明白并向患者解

释该方法的局限性和风险。

1.4 NT是双胎产前筛查的理想方法 超声波下可见的胎儿项背部皮下的透声区称为颈项透明层(nuchal translucency, NT)。20世纪90年代以来,已经确认NT增厚与唐氏综合征、其它染色体非整倍体、遗传综合征和很多出生缺陷有关。尤其当NT异常增加时,大约1/3的胎儿有染色体异常,其中一半是唐氏综合征。增加的NT本身并不是胎儿畸形,它是胎儿染色体非整倍体软指标之一,使胎儿染色体非整倍体风险升高。如果把NT测量值转换为MoM值(或者将其与妊娠早期血清学标志物的MoM值相结合),就可以计算出胎儿患非整倍体准确的风险值。

由于可以对每个胎儿分别测量NT,它的出现使得双胎妊娠非整倍体筛查技术得以突破。对于双绒毛膜双胎,根据不同的NT测量值结合孕妇血清学标志物检测值,可以分别计算2个胎儿的风险;对于单绒毛膜双胎,将2个胎儿的NT测量值平均后再结合孕妇血清学标志物检测值,可以获得一个风险值,这是整个妊娠非整倍体的风险。

单绒毛膜双胎可以出现TTTS等特殊并发症,NT增厚并不都与胎儿染色体非整倍体有关,有时NT增厚是TTTS受血胎在妊娠早期的表现。因此,单绒毛膜双胎非整倍体筛查有较高的假阳性率。

目前较好的双胎妊娠染色体非整倍体筛查方案有:①妊娠早期(11~14周)进行“联合筛查”,即母血清标记物(β -hCG、PAPP-A)+超声NT+孕妇年龄,该方案的假阳性率为5%~7%,对双胎唐氏综合征的检出率为70%~90%,远优于妊娠中期血清学筛查;②在没有妊娠早期血清学筛查的区域,可以对双胎妊娠使用“NT+孕妇年龄”进行产前筛查,该方案亦优于妊娠中期血清学筛查;③妊娠早、中期“整合筛查”,此法有较高的检出率和较低的假阳性率,但因其筛查时间长、计算和临床咨询复杂,目前尚未做为推荐的筛查方法。

做为双胎产前筛查最重要的指标,NT的测量决定了筛查的质量。而NT最大的局限在于其测量需要专门培训,必须标准化,需要使用合适的超声波仪器,并且必须进行持续的质量控制。建议NT的

测量应在有资质的中心由符合标准的操作人员进行,必要时超声观察有无鼻骨缺失(absent nasal bone)、三尖瓣返流(tricuspid regurgitation, TR)、静脉导管a波倒置(reversed 'a' wave)等辅助超声标志物。

2 注意识别复杂性双胎

双胎妊娠中,双绒毛膜双胎(DCDA)约占70%,其妊娠结局较好;单绒毛膜双胎(MCDA/MCMA)约占30%,其妊娠结局较前者差。单绒毛膜双胎约有15%发生双胎输血综合征(TTTS),10%~30%发生选择性宫内生长受限(sIUGR),10%出现一胎畸形,2%发生一胎宫内死亡(IUFD),1%发生双胎反向动脉灌注序列征(TRAP),这是其妊娠结局不佳的原因。复杂性双胎主要指出现了上述并发症的单绒毛膜双胎。

早期识别并预测复杂性双胎对改善预后非常重要。妊娠11~14周和妊娠16周是2个重要的超声监测窗口。妊娠早期需要超声评估2个胎儿的NT、头臀长(CRL)、羊水量的差别,警惕TTTS、sIUGR或IUFD的早期征象;妊娠16周超声检查除了评估胎儿生长发育是否一致、羊水量是否均等外,需注意每个胎儿脐带插入胎盘的位置和胎盘份额。异常的脐带插入和过小的胎盘份额往往提示单绒毛膜双胎容易发生sIUGR、IUFD等。

3 妊娠中期系统超声检查必不可少

妊娠中期(18~24周)是检查胎儿详细解剖结构的窗口。此时有两个目标。一是寻找胎儿染色体异常的超声“软指标”;二是关注双胎特有的畸形。

20多年来,研究者们已经注意到在系统超声检查胎儿的过程当中,尤其对于唐氏综合征,辅助一些微小指标(称为软指标,soft signs)可以提高胎儿染色体非整倍体的检出率。如果胎儿不是染色体非整倍体或不合并严重畸形,这些软指标通常不影响胎儿预后。唐氏综合征胎儿可能出现的超声软指标包括颈后皮褶(NF)增厚、鼻骨发育不良、前额扁平、短头畸形、短耳、心内灶性强回声、肠管强回声、轻度肾盂扩张、髌骨角增宽、第一、二脚趾间距增宽(草鞋

趾)、先天性小指趾侧弯、小指第二指节发育不良、短股骨、短肱骨等。对于单胎妊娠而言,提示唐氏综合征风险明显升高的软指标是NF增厚与鼻骨发育不良,它们对唐氏综合征产前筛查的似然比约为11~30。如果多个软指标同时出现,可以增加胎儿染色体非整倍体的风险。遗憾的是,目前尚未有足够的证据显示双胞胎中出现软指标对染色体非整倍体的似然比。

双胞胎中有约4%的新生儿合并严重结构畸形,常规超声扫描时常可发现。孤立性结构畸形可以是多因素造成的,如心脏畸形、NTD,也可能是遗传综合征的部分表现。罹患遗传综合征的胎儿,可能合并了超声波无法检出的畸形或异常,但它们影响胎儿预后,如智力低下等。染色体非整倍体常常兼有严重结构畸形和微小标记(即软指标)。几乎所有与染色体非整倍体相关的严重结构畸形都是介入性产前诊断的指征,这些畸形包括水囊瘤、前脑无裂、脐膨出、十二指肠闭锁、Dandy-Walker综合征、食管闭锁、心脏畸形、畸形足等。

单绒毛膜双胞胎结构畸形的发生率比单胎和双绒毛膜双胞胎都高,主要畸形类型包括心脏畸形、神经管缺陷、脑部异常、唇腭裂、消化系统畸形、前腹壁畸形等。

4 双胞胎产前诊断风险高且复杂

由于双胞胎产前诊断所致的流产率(文献报道约

为1.6%,最新的文献报道为0.3%~2.2%)远高于单胎妊娠,医生对于仅仅因为高龄而要求行产前诊断的双胎应格外慎重。

对于经过规范产前筛查认为高风险的双胎妊娠,建议产前诊断手术(绒毛活检或羊膜腔穿刺)应在专门的中心、由有经验的医生实施。尽管单绒毛膜双胎理论上两个胎儿遗传物质完全一致,但少数情况下仍可见双胎染色体不一致的情况。因此,双胎产前诊断应对两个胎儿分别取样,除非确诊是单绒毛膜双胎且胎儿生长发育与结构没有差别。取样前应明确胎儿与胎盘的特征、位置,以便在后续可能进行的减胎术中不至于错误地减灭正常胎儿。

5 结 语

应该对所有双胎进行妊娠早期绒毛膜性的判断、超声确定孕周、测量NT,这是处理双胎的基础和关键。单绒毛膜双胎预后较差。双胎产前诊断手术后妊娠丢失的风险远高于单胎。规范的超声检查有助于早期识别复杂性双胎,及时随访与治疗,改善预后。总之,我们应把对双胎关注的重点从妊娠晚期转移到妊娠早期,做到早筛查、早诊断和早治疗、规范随访改善复杂性双胎的妊娠结局。

读者 · 作者 · 编者

本刊对作者署名的要求

作者姓名在文题下依次排列,在编排过程中不应再做更动;作者单位按照邮政编码、所在省市县、单位全称、具体科室的顺序列于文题下方。作者应是:①参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;②起草或修改论文中主要观点或其他主要内容者;③能对编辑部的修改意见进行核修,在学术方面进行答辩,并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。作者中如有外籍作者应征得本人同意,并附证明信。