

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.040

单绒毛膜性双胎选择性宫内生长受限的研究进展

王小兰,张 宁,吴宝萍,张云鹤 综述,李广太 审校

(煤炭总医院妇产科,北京 100028)

[关键词] 单绒毛膜;双胎选择性宫内生长受限;发病机制

[中图分类号] R246.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)25-3574-02

随着辅助生殖技术的不断普及应用,近年来双胎妊娠的发生率不断提高,其中 30% 为单卵双胎。在单卵双胎中,如果受精卵在受精 72 h 后发生卵裂,就会形成单绒毛膜性双胎^[1]。单绒毛膜性双胎在所有妊娠中的发病率为 1/400,其特点是两个胎儿共用一个胎盘,属于高危妊娠,易发生严重的母婴并发症,胎儿丢失率及围产期病死率较高^[2]。既往人们对单绒毛膜性双胎并发症的研究主要集中在双胎输血综合征上,但近年来人们逐步把研究的焦点转移到双胎选择性宫内生长受限(selective intrauterine growth restriction, sIUGR)上^[3]。据报道, sIUGR 的发病率在单绒毛膜性双胎妊娠中占到 25%,高于双胎输血综合征的发病率^[4]。本文参考了国内外最新研究资料,从发病机制、诊断、鉴别诊断、分型及预后和治疗等方面对此病进行了详细介绍。

1 发病机制

1.1 胎盘份额不均等 胎盘、脐带是连接胎儿与母体的枢纽,是胎儿获取营养的主要途径。单绒毛膜性双胎两个胎儿共用一个胎盘,如果胎盘份额分配不均等即大胎胎盘份额比小胎胎盘份额大于或等于 1.5^[5],必然会导致两个胎儿血供、营养的差异,最终使两胎儿生长发育不一致,是造成 sIUGR 的最主要的原因,而且胎盘份额相差越大,两胎儿体质量之间差异也越大^[6]。另外双胎脐带胎盘附着不一致即双胎之一脐带正常附着胎盘,而另一胎脐带帆状附着或边缘附着,也是造成 sIUGR 的另一重要原因。双胎脐带胎盘附着不一致往往预示着胎盘结构存在差异,是胎盘份额不均等的间接表现^[7]。发生双胎脐带胎盘附着不一致的原因可能为在胚胎发育过程中,小胎所属胎盘附着的子宫血供不足,致使叶状绒毛膜偏心生长,限制了营养物质的摄取和转运,最终使脐带帆状附着或边缘附着^[8]。何淑琼等^[9]研究发现 sIUGR 脐带帆状附着胎儿死亡的患者所占比例较中央附着者明显增高,差异有统计学意义($P=0.01$)。

1.2 胎盘血管吻合 sIUGR 的胎盘常存在一条以上的吻合血管,可分为动-动脉吻合支、静-静脉吻合支及绒毛小叶深部毛细血管水平的动-静脉吻合支^[10]。胎盘间的血管吻合一方面对灌注不良小胎胎盘起到保护和补偿作用,使得两胎儿出生体质量差异度比胎盘份额不均程度小,即出生体质量比胎盘份额小于 1。另一方面,当小胎儿发生宫内死亡或发生持续的心率减慢时,可能引起急性胎儿间血液灌注,造成大胎儿发生宫内死亡或脑损伤,新生儿神经系统后遗症和心血管系统并发症的风险明显增加^[11]。胎盘吻合血管的类型不同,两胎儿间的血流动力学也不尽相同,最终使得 sIUGR 自然病程及转归呈现多样性。

1.3 分子生物学水平的研究 目前更多学者致力于在分子生

物学水平对 sIUGR 的发病机制进行研究。Shi 等^[12]研究发现,在 sIUGR 小胎儿胎盘中,PHLDA2 蛋白质水平和 mRNA 水平都显著增加,表明上调 PHLDA2 在胎盘中的表达可能与 sIUGR 的发病机制有关。Chang 等^[13]发现,LC3-II 在 sIUGR 小胎胎盘中明显升高,表明 sIUGR 的发病可能与小胎胎盘自嗜性异常增加有关。此外还可能与 IGF-2 基因的表达降低^[14],血管内皮生长因子(VEGF)的表达下降^[8]及 N-末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的表达升高有关^[15]。

2 诊断及分型

sIUGR 一般在孕 20 周时即可诊断,所属类型也可同时确定,且其类型一经确定,很少发生改变。目前 sIUGR 的诊断主要依据 B 超做出。sIUGR 的诊断标准为:(1)B 超提示为单绒毛膜性双胎。(2)双胎中一胎估重小于同孕周的第 10 百分位数,另一胎估重大于同孕周的第 10 百分位数;或两胎儿体质量相差 25% 以上,即(大胎儿估计体质量-小胎儿估计体质量)/大胎儿估计体质量 $\times 100\% > 25\%$;(3)一胎羊水量正常,另一胎羊水量异常,包括羊水过少(最大羊水池深度小于 2 cm)、羊水过多(最大羊水池深度大于 8 cm)或无羊水(最大羊水池深度小于 1 cm)^[16]。根据脐动脉血流多普勒波形可将 sIUGR 分为 3 型。I 型:生长受限胎儿脐动脉血流多普勒波形正常;II 型:生长受限胎儿脐动脉舒张末期血流持续性消失或返流;III 型:生长受限胎儿脐动脉舒张末期血流间断性消失或返流^[5]。

3 鉴别诊断

sIUGR 主要与双绒毛膜双胎宫内生长受限和双胎输血综合征相鉴别。

3.1 双绒毛膜双胎宫内生长受限 双绒毛膜双胎合并宫内生长受限和单绒毛膜性 sIUGR 的预后完全不同。Oldenburg 等^[17]观察发现单绒毛膜双胎的宫内病死率明显高于双绒毛膜双胎。单绒毛膜性是诊断 sIUGR 的前提。因此绒毛膜性的判断对于双胎妊娠的鉴定非常重要。在妊娠 6~10 周,可通过 B 超检查宫腔孕囊数目进行绒毛膜性判断,如宫腔内有 2 个孕囊,为双绒毛膜双胎,如仅见一个孕囊,则单绒毛膜双胎的可能性大。到了妊娠 11~13 周,则可通过 B 超观察胎盘与胎膜的交界点来进行绒毛膜性判断,如呈“双胎峰”为双绒毛膜双胎,如为“T”字征则为单绒毛膜性双胎^[18]。

3.2 双胎输血综合征(TTTS) TTTS 和 sIUGR 都是单绒毛膜性双胎特有的严重并发症,都会出现两胎儿体质量的显著差异,但其发病机制、临床处理及预后完全不同。TTTS 是由于两胎儿间存在动-静脉吻合支,血液从动脉向静脉单向分流,使得供血胎儿血容量减少,羊水减少,生长受限,甚至死亡,而受血胎儿血容量增多,体质量增加,羊水过多^[19]。TTTS 和 sI-

UGR 诊断的鉴别要点在于:TTTS 会出现羊水过多-羊水过少序列征,即两胎儿羊水深度分别为大于 8 cm 和小于 2 cm,胎儿膀胱大小差别很大或小胎儿膀胱未见^[20];而 sIUGR 胎儿出现羊水量异常时,多为一胎发生羊水过多或过少,另一胎羊水量正常,很少同时出现一胎羊水过多,一胎羊水过少^[21]。

4 治疗与预后

sIUGR 易发生早产、胎死宫内及围产儿死亡,不良围产结局发生率高^[22],但类型不同其治疗方法及预后也不尽相同。

4.1 I 型 此型两胎儿胎盘份额差异较小,胎盘间的血管吻合以动-动脉为主,且吻合支直径较粗,大胎儿的血液在压力差的推动下可输送给较小的胎儿,弥补及代偿了由胎盘份额不足引起的生长差异。此型多预后良好,围产儿死亡和并发症最少,两胎儿存活且无严重后遗症者达 90%。治疗多采用严密监测下期待治疗,确诊后每 2 周复查超声,主要观察两胎儿体质量差异的变化,及小胎儿脐动脉血流多普勒波形是否正常,一般可期待至 34~36 周终止妊娠。

4.2 II 型 此型两胎儿胎盘份额差异较大,胎盘间的血管吻合以动-静脉吻合为主。如果发生小胎儿胎死宫内,由于胎盘间的动-静脉吻合仅允许单向血流,大胎儿的血液会流向已死亡的小胎儿,造成大胎儿急剧血容量减少、低血压休克及组织低灌注,最终也会胎死宫内。此型预后最差,大部分患者在孕 30 周前出现病情恶化,发生胎死宫内的机会最高,新生儿病死率最高。此型常被认为是预示围产儿不良结局的指标。在确诊后至少每周复查超声,主要观察小胎儿的脐动脉血流多普勒波形,如正常则可继续期待治疗,一但出现脐动脉舒张末期血流持续性消失或返流,提示胎儿宫内可能发生危险,要根据孕周和孕妇选择进行处理。对于孕周适于分娩的孕妇立即终止妊娠,而对于孕周过小者,则应进行宫内治疗。宫内治疗的目的是切断两个胎儿间的血液循环以保护大胎,以避免小胎死亡后因双胎间急性输血所致大胎死亡的风险,常用的方法有脐带阻断术和胎儿镜下激光凝固胎盘吻合血管术。宫内治疗方法首选脐带阻断术,在胎儿镜下可行脐带结扎、脐带激光凝固或双极电凝术,直接阻断胎儿间的血流输注,保全生长正常的大胎儿,选择性减去生长受限的小胎儿。为了给小胎儿一个生存的机会,目前专家们还在积极尝试行胎儿镜下激光凝固胎盘吻合血管术,但此方法手术难度大,治疗效果也有待进一步验证。刘新秀等^[23]对 5 例 II 型 sIUGR 患者进行了胎儿镜下激光凝固胎盘吻合血管术,术后小胎儿均于 2 周内死亡,但大胎儿生长发育各项指标、羊水量、大脑中动脉收缩期峰值流速均在正常范围。

4.3 III 型 此型胎盘间的血管吻合以动-动脉吻合为主,一方面它对小胎儿起保护作用,可以代偿由于胎盘份额不足引起的生长差异;另一方面,小胎儿哪怕出现十分短暂的心率过缓或低血压,都会引起大胎儿向小胎儿的急性宫内输血,最终导致大胎儿神经系统受损及小胎儿心力衰竭,甚至胎死宫内。此型临床进展过程不典型,多数胎儿在孕 32~34 周前保持稳定,但仍有 14.2% 的小胎儿可能在没有任何临床征兆的情况下出现胎死宫内,大胎儿即使存活其脑损伤发生率也高达 20%^[24]。此种不典型的临床经过可能源于胎盘间动-动脉吻合所致的不稳定的血流动力学变化。因此,此型病例很难处理,无法预测的胎儿病情恶化甚至胎死宫内使得临床医生很难做出抉择是否应该继续妊娠让胎儿更加成熟。一般确诊后每周复查 B 超,如果脐动脉血流多普勒波形变化是轻微的,可继续期待治疗至 32~34 周;如果脐动脉舒张末期血流消失或返流或两个

胎儿生长不一致严重,可考虑宫内治疗,包括脐带阻断术和胎儿镜下激光凝固胎盘吻合血管术。

虽然近年来各国专家致力于 sIUGR 的研究,特别是在分子生物学水平上对发病机制的研究取得了很大的进展,但是对这个疾病的认识还是极其有限的。特别是在治疗方面,目前还没有找到完美的治疗方案,能同时保证两个胎儿的安全。虽然胎儿镜下激光凝固胎盘吻合血管术在这方面做了大胆的尝试,但其手术方法、技巧还有待进一步完善,疗效还有待进一步提高。随着科学研究的不断深入及大量临床经验的积累,一定能够攻克这一难题,找到更好的治疗方案,提高双胎的存活率。

参考文献

- [1] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:109-112.
- [2] Liesbeth L, Dominique VS, Eduard G, et al. 单绒毛膜双羊膜囊性双胎妊娠合并症及处理方式(I)(J/CD). 中国产前诊断杂志(电子版),2010,2(1):7-18.
- [3] Lnklaar MJ, Klink MV, Stolk TT, et al. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review[J]. Prenat Diagn, 2014, 34(3):205-213.
- [4] Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, et al. Neonatal morbidity in Growth-Discordant monochorionic twins: comparison between the larger and the smaller twin[J]. Twin Res Hum Genet, 2012, 15(4):541-546.
- [5] 柴涵婧,方群,罗艳敏. 单绒毛膜双羊膜囊双胎选择性胎儿生长受限的研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(1):43-46.
- [6] Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2010, 15(6):342-348.
- [7] 尹少尉,刘彩霞. 双胎妊娠胎儿不良结局的预测[J]. 中华产科急救电子杂志, 2013, 2(4):262-265.
- [8] 孙秀荣,林莉,黎燕,等. 双胎选择性生长受限危险因素分析及胎盘血管内皮生长因子的表达[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(9):1206-1210.
- [9] 何淑琼,黄渊清,颜建英,等. 单绒毛膜双羊膜囊双胎选择性胎儿生长受限 25 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(12):920-923.
- [10] Cosmi E, Visentin S, Favretto D, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies: markers of endothelial damage and metabolomic profile [J]. Twin Res Hum Genet, 2013, 16(4):816-826.
- [11] Chang YL, Chang SD, Chao AS, et al. Placenta share discordance and umbilical artery Doppler change after antenatal betamethasone administration in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: is there a Link? [J]. Twin Res Hum Genet, 2012, 15(5):680-684.
- [12] Shi X, He Z, Gao Y, et al. Placental expression of PHL-DA2 in selective intrauterine growth restriction in monozygotic twins[J]. Placenta, 2014, 35(6):428-430.
- [13] Chang YL, Wang TH, Chang SD, et al. (下转第 3589 页)

($P>0.05$); 实训结束后试验组学生在开放思想、分析能力、求知欲及总分的得分上明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

3 讨 论

研究显示综合实训结束后, 试验组和对照组学生在评估与诊断、计划、实施、评价与改进及总分的得分上均明显高于综合实训前, 且试验组明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。本研究所有的综合实训均以案例的形式进行, 有利于锻炼和提高学生的临床思维能力和操作技能。以往的护生在操作训练中过度关注操作的具体步骤, 喜欢生硬地模仿每一个动作, 忽略与患者的沟通交流, 背离了以“患者为中心”的护理理念。而本研究所制定的《外科综合实训操作技能考核表》将“护理程序”融入相应的技能操作中, 适应整体护理的需要。试验组学生在每次外科综合实训后及时书写反思日记, 通过反思自己是否达到了学习目标及在实训过程中存在的问题和如何改进提高自身, 培养了学生思维的严密性, 有利于将护理程序的评估、诊断、计划、实施和评价五步骤贯穿在技能操作中, 形成整体护理的观念。

本研究设计的反思日记不同于其他研究^[4-5], 具有简单、反思针对性强、便于学生接受的特点。主要是要求学生针对自己综合实训过程中所学到的知识、所存在的问题及今后努力的方向进行反思。不仅主动促使学生针对自己综合实训过程的所见所闻、所感所想等进行深入分析, 同时带教老师通过评阅学生的反思日记可以及时发现学生掌握的知识程度和存在的问题, 经过与学生恰当有效的沟通可以帮助学生及时解决疑问, 从而提高自我。本研究结果显示评判性思维总分均大于 280 分, 说明所调查的高职护准实习生具备正性评判性思维能力。综合实训结束后, 试验组学生在开放思想、分析能力、求知

欲、认知成熟度及总分的得分上明显高于综合实训前, 且试验组学生在开放思想、分析能力、求知欲及总分的得分上明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。主要考虑学生通过反思日记, 不断地对已有经验的回顾、过滤、加工, 从而促进个人经验的积累和能力的发展, 促进其自主学习的兴趣和求知的欲望, 有利于提高学生客观看待和分析问题的能力。

总之, 在外科综合实训中引入反思日记不仅有利于培养准实习生的整体护理观念, 而且可以提高其评判性思维, 这为准实习护生顺利适应临床实习期, 完成临床实习提供了基础, 也为今后的外科护理教学提供了参考。

参考文献

- [1] 毕秋阳. 反思日记在中专护理专业学生临床学习中的应用[J]. 卫生职业教育, 2011, 2(9): 107-108.
- [2] 张梅, 方秀新. 实习生整体护理观与护理程序应用能力评价指标体系的构建[J]. 护士进修杂志, 2014, 29(16): 1459-1462.
- [3] 美彭慈, 汪国成, 陈基乐, 等. 批判性思维能力测量表的信效度测试研究[J]. 中华护理杂志, 2004, 39(9): 6442-6447.
- [4] 吴红亮, 蔺波, 贲艳丽. 反思日记法在新护士评判性思维能力培养中的应用[J]. 护理研究, 2012, 26(11): 2961-2962.
- [5] 贲艳丽, 陈永莉, 胡志谦, 等. 反思日记在新疆地区新护士培训中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2013, 19(1): 84-86.

(收稿日期: 2016-03-18 修回日期: 2016-05-06)

(上接第 3575 页)

Increased autophagy in the placental territory of selective intrauterine growth-restricted monochorionic twins [J]. Prenat Diagn, 2013, 33(2): 187-190.

- [14] 柴涵婧, 方群, 石晓梅, 等. IGF-2 和 CDKN1C 基因在单合子双胎选择性宫内生长受限胎盘中的表达[J]. 广东医学, 2013, 34(13): 2015-2019.
- [15] Fujioka K, Mizobuchi M, Sakai H, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide levels in dichorionic diamniotic twins with selective intrauterine growth restriction [J]. Kobe J Med Sci, 2014, 59(4): E141-E148.
- [16] 彭软, 谢红宁, 张颖, 等. 提示单绒毛膜双胎选择性生长受限胎儿预后不良的超声征象[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(5): 278-281.
- [17] Oldenburg A, Rode L, Bodker B, et al. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large of Danish twin pairs pregnancies [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012, 39(1): 69-74.
- [18] 孙路明. 选择性胎儿生长受限的临床分型、诊断和处理 [J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(5): 325-328.
- [19] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 121-125.

- [20] 王谢桐, 李红燕. 重视单绒毛膜双胎妊娠的临床研究 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(6): 401-404.
- [21] Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 37(1): 22-26.
- [22] 邓瑛, 刘大艳, 李丽贤, 等. 单绒毛膜双羊膜囊双胎选择性胎儿生长受限的临床特征与围产结局分析 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(13): 2030-2032.
- [23] 刘新秀, 刘子建, 王秀美, 等. 激光凝固胎盘吻合血管术治疗单绒毛膜双羊膜囊双胎选择性生长受限的临床效果分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2010, 49(3): 183-187.
- [24] Chang YL, Chang SD, Chao AS, et al. The relationships of umbilical venous volume flow, birth weight and placental share in monochorionic twins pregnancies with and without selective intrauterine growth restriction [J]. Twin Res Hum Genet, 2011, 14(2): 192-197.

(收稿日期: 2016-04-15 修回日期: 2016-06-15)