

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk.2020070112



选择性胎儿宫内生长受限诊治及保健指南(2020)

中国妇幼保健协会双胎妊娠专业委员会

关键词: 选择性胎儿宫内生长受限; 双胎; 指南; 保健; 诊治

Keywords: sIUGR; twins; guideline; health care; diagnosis and therapy

中图分类号: R714.43*1 文献标志码: A

选择性胎儿宫内生长受限(selective intrauterine growth restriction, sIUGR)是复杂性双胎的胎儿并发症之一,近年来,各临床中心广泛采用单绒毛膜双羊膜囊(monochorionic diamniotic, MCDA)双胎妊娠中一胎儿估测体重(estimated fetal weight, EFW)小于同孕龄胎儿体重第10百分位数且两胎儿间的EFW差异 $\geq 25\%$ 的定义^[1-4]。sIUGR有着较高的死胎、流产及早产的发生率,且新生儿发生脑损伤的风险也较高,是影响胎儿生命质量的严重并发症^[5]。近年来,随着双胎诊治循证研究的快速发展,围产保健水平的不断提

高,为了进一步规范复杂性双胎的临床诊治与围产期保健,中国妇幼保健协会双胎专业委员会参考最新的相关指南以及国内外研究进展,结合我国国情,制定了《选择性胎儿宫内生长受限诊治及保健指南(2020)》,以提高围产儿的生存率,改善新生儿的预后。

本指南中循证医学证据等级标准参考英国皇家妇产科学院(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)2017年发布的单绒毛膜双胎(单绒双胎)管理指南^[6]。见图1。

循证证据等级		推荐等级分类标准	
1++	高质量的Meta分析、随机对照试验的系统回顾或偏倚风险极低的随机对照试验	A	至少一项证据等级1++的Meta分析、系统回顾或随机对照试验,直接针对目标人群,或主要由证据等级1+的研究构成的系列证据,直接针对目标人群并证明结果一致
1+	管理完善的Meta分析、随机对照试验的系统回顾或偏倚风险低的随机对照试验		
1-	Meta分析、随机对照试验的系统回顾或偏倚风险高的随机对照试验	B	证据等级2++的系列研究证据,直接针对目标人群并证明结果一致,或根据证据等级1++或1+研究推断的证据
2++	高质量的病例对照或队列研究的系统回顾;高质量的混杂偏倚风险极低的病例对照研究或队列研究,且具有高度可能性的因果关系		
2+	管理完善的混杂偏倚风险低的病例对照研究或队列研究,且具有中等可能性的因果关系	C	证据等级2+的系列研究证据,直接针对目标人群并证明结果一致,或根据证据等级2++研究推断的证据
2-	混杂偏倚风险高的病例对照研究或队列研究,且具有高度不明确的因果关系的风险		
3	非分析研究,如病例报道、病例分析	D	证据等级3级或4级,或根据证据等级2+研究推断的证据
4	专家意见		
		良好的实践参考	基于指南制定小组专家的临床经验或观点,推荐的最佳临床实践

图1 循证医学证据等级标准

1 发生率

sIUGR在单绒双胎中的发生率各研究报道不一,大多

基金项目:国家重点研发计划“复杂性双胎的产前诊断与宫内干预及预后评估”(2018YFC1002902)

通讯作者:刘彩霞,中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110004,电子信箱:liucx1716@163.com

为12%~25%^[4,7-11],单绒双胎中小于同孕龄胎儿体重第10百分位数的sIUGR患病率为10%~15%^[4,10],单绒双胎中双胎出生体重相差 $\geq 25\%$ 的发生率在11.3%~19.0%之间^[4,10]。中国妇幼保健协会双胎专委会根据对2019年全国不同地区不同层次的48家医疗单位的最新统计表明,在4876例单绒双胎妊娠中,sIUGR为669例,占单绒双胎的

13.72%(证据等级:2-,推荐等级:C)。

2 病因及发病机制

2.1 胎盘因素

2.1.1 胎盘份额及边缘性脐带入口 两胎儿间的胎盘份额分配不均或种植部位不当致使两部分胎盘发生不平衡生长,是导致sIUGR发生的主要原因。有研究表明胎盘不一致程度与胎儿体重不一致程度呈正相关^[12]。有报道发现,73.9%的sIUGR患儿存在脐带的边缘插入或帆状脐带胎盘入口,导致静脉回流及有效胎盘面积的减少,而加速sIUGR的发生^[4,13-14](证据等级:3,推荐等级:D)。

2.1.2 胎盘灌注不足 胎盘灌注不足是两胎儿间发育不一致的另一重要原因,包括滋养细胞侵袭能力低下及胎盘血管重铸异常。滋养细胞侵袭能力低下可使该位置的绒毛发生萎缩或退化,导致胎儿摄取的氧和营养物质不足,进而导致胎儿宫内生长受限的发生^[15-16]。此外,sIUGR双胎可能处于低血管生成的状态,尤其在小胎儿区域胎盘处,胎盘低灌注进一步减少,加重了两胎儿发育的不一致程度^[15](证据等级:3,推荐等级:D)。

2.2 胎盘间血管吻合 约95%单绒毛膜双胎的胎盘存在血管吻合,主要包括3种类型,即动脉-动脉(A-A),静脉-静脉(V-V),以及动脉-静脉(A-V)/静脉-动脉(V-A)吻合。其中,V-V及A-A位于胎盘浅部,允许两胎儿间血流双向流动,A-V/V-A主要位于绒毛小叶深部,仅允许血流单向流动并且普遍存在于单绒毛膜双胎胎盘中。血管吻合的存在,决定了sIUGR不同的预后。

2.2.1 大胎儿通过血管吻合对小胎儿输送氧和营养 一方面对小胎儿的体重起到补偿作用,减小胎儿间的体重差异;另一方面,延长小胎儿的宫内生存时间,这可能也是sIUGR中小胎儿舒张期血流消失或反向的潜伏期较单胎长(10周 vs. 3~4周)的原因之一^[9](证据等级:4,推荐等级:D)。

2.2.2 血管吻合的存在导致胎儿间血流动力学平衡的不稳定 尤其是当有粗大的V-V存在时,一旦失衡则引起急性胎儿间血流灌注,可导致胎儿宫内死亡或神经系统损伤^[14,17](证据等级:4,推荐等级:D)。

2.3 分子生物学水平研究进展

2.3.1 氧化应激 氧化应激可能是sIUGR发病的重要病因之一,目前发现的与氧化应激相关的因子主要包括胰岛素样生长因子、核因子E2相关因子2等^[18-19](证据等级:4,推荐等级:D)。

2.3.2 表观遗传 近年来表观遗传被用于解释双胎间发育的差异。He等^[20]通过对sIUGR双胎胎盘进行甲基化谱研究,提示sIUGR双胎处于异常的全基因组低甲基化状态;Zhang等^[21]研究表明,血管生成素样蛋白4(angiotensin-like 4, ANGPTL4)异常羟甲基化通过调节低氧缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路导致滋养细胞侵袭及生长能力下

降。同时目前有研究者提出印迹基因及非编码RNA等均在sIUGR的发生发展中起重要作用^[22-23](证据等级:4,推荐等级:D)。

3 分型及病理生理

3.1 sIUGR分型 Gratac6s等^[24]根据生长受限胎儿脐动脉(umbilical artery, UA)舒张期血流频谱的特点,将sIUGR分为3型:即I型:舒张末期血流频谱正常;II型:持续性舒张末期血流消失或反向(persistent absent or reserved end diastolic flow, AREDF);III型:间歇性舒张末期血流消失或反向(intermittent absent or reserved end diastolic flow, iAREDF)(证据等级:2++,推荐等级:B)。

根据诊断的孕周不同,还可将妊娠20周时体重差异<20%、但在妊娠26周后初次诊断的出生体重差异≥25%的病例,归为晚发型sIUGR,这类病例胎儿预后较好^[25](证据等级:3,推荐等级:D)。

3.2 各型sIUGR的病理生理

3.2.1 I型sIUGR I型的胎盘血管吻合模式与无并发症的单绒毛膜双胎相似,70%的I型sIUGR胎盘上存在多个A-A吻合^[24],使胎儿间的双向血流流动成为了可能,为小胎儿提供营养及含氧血液,从而减弱了小胎儿由于胎盘面积较小受到的影响。与II型sIUGR相比,I型sIUGR的胎儿出生体重更为均一(证据等级:2++,推荐等级:B)。

3.2.2 II型sIUGR II型的胎盘份额差异与I型比较差别不大,但A-A吻合的数量与吻合血管的直径却都要小于I型,致使双胎间的血流流通受到限制,导致90%的小胎儿都会发生静脉导管的多普勒异常或胎儿生理指标异常,最终可能发生胎儿宫内死亡或脑损伤^[24,26](证据等级:2++,推荐等级:B)。

3.2.3 III型sIUGR 98%的III型存在直径大于2 mm的动脉-动脉吻合^[27],两胎儿的血液从不同方向流向共同的动脉-动脉吻合,血流的平衡点受到双胎外周血管压力差值及心动周期的影响,稳定性较差,容易出现双胎间急性输血。由于大胎儿向小胎儿输送血液,长期处于高心输出量状态,其患有远期心脏系统疾病的概率要高于其他类型^[4]。同时,当发生双胎间急性输血时,小胎儿会面临高血容量导致的死亡风险,而大胎儿将面临低血容量导致的突然死亡或缺血性神经损伤风险^[10](证据等级:1++,推荐等级:A)。

4 诊断及鉴别诊断

4.1 超声诊断

4.1.1 绒毛膜性判断 妊娠11~13⁺6周可以通过判断胎膜与胎盘插入点呈“双胎峰”或者“T”字征来判断双胎的绒毛膜性^[28]。对单绒毛膜(MC)双胎来说,其敏感度为100%,特异度为98.2%^[29](证据等级:1+,推荐等级:A)。

4.1.2 EFW及血流评估 在妊娠中期,通过超声测量两胎

儿的EFW及脐动脉舒张期血流频谱,即可尽早确定诊断及分型。在诊断sIUGR的过程中,需注意排除双胎输血综合征等MC双胎并发症。由于一些严重的Ⅲ型sIUGR病例在发展过程中可能经历双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome, TTTS)或Ⅱ型sIUGR的中间过程,也有sIUGR合并TTTS的病例报道,因此对诊断及分型不明确的病例需进行连续动态的超声检查,减少误诊漏诊的发生^[30-31](证据等级:2+,推荐等级:C)。

4.2 诊断标准 现有的sIUGR研究中诊断标准尚未统一,Khalil等^[32]利用Delphi法对72位专家的意见进行汇总评估而得出一个目前最新的诊断标准:(1)双胎中一胎EFW小于同孕龄胎儿的第3百分位数。(2)以下4项中至少包含2项:双胎中一胎EFW小于相应孕周正常胎儿的第10百分位数;双胎中一胎腹围小于同孕龄胎儿的第10百分位数;两胎儿EFW差异 $\geq 25\%$;小胎儿的脐动脉搏动指数大于第95百分位数^[33]。当出现EFW差异 $\geq 20\%$ 时,应警惕有出现sIUGR的可能,孕期应增加对胎儿生长发育的监测(证据等级:2+,推荐等级:C)。

4.3 鉴别诊断

4.3.1 双绒毛膜双胎发育不一致(growth discordance in dichorionic twins) 指发生在双绒毛膜双胎妊娠中且两胎儿间的EFW差异 $\geq 20\%$ 的胎儿并发症^[34],可发生在妊娠任何阶段,病因与单胎生长受限类似,是由小胎儿自身因素(染色体、基因、胎盘功能等)所致^[35]。妊娠早期的绒毛膜性鉴定,是两者进行鉴别的主要手段。但是在未确认绒毛膜性之前的双胎发育不一致,应按sIUGR进行监测和治疗^[36-37](证据等级:3,推荐等级:D)。

4.3.2 TTTS 也可导致两胎儿的EFW差异,但其诊断必须符合一胎羊水最大深度 ≤ 2 cm,且另一胎羊水最大深度 ≥ 8 cm^[38]。有文献报道,大约一半的Ⅲ型sIUGR在发展过程中,曾经有大约2周的Ⅱ型sIUGR或TTTS的中间过程^[31]。因此,sIUGR的诊断、鉴别诊断及分型,需要经过一个动态的超声检查过程(证据等级:3,推荐等级:D)。

4.3.3 双胎之一发育异常 胎儿发育异常包括结构异常和染色体异常,常可以表现为生长受限,在超声检查过程中,出现与sIUGR相似的EFW差异,详细的系统超声检查可以对结构异常的胎儿做出诊断,必要时可进行分子遗传学检查帮助明确诊断(证据等级:3,推荐等级:D)。

5 治疗

sIUGR的治疗主要包括保守治疗和宫内干预,其中宫内干预主要包括选择性减胎术及选择性胎盘血管交通支激光凝固术。但是治疗方法及时机的选择,国内外各研究中心都处在尝试和探索阶段。在英国,对于Ⅱ型sIUGR,有约43%的胎儿治疗中心会在胎儿出现宫内情况恶化迹象时进行宫内干预,对于Ⅲ型sIUGR,75%的胎儿治疗中心提供期待治疗与宫内干预方案供患者选择,以期获得更多的

循证医学依据^[39]。中国妇幼保健协会双胎专业委员会根据对2019年全国不同地区不同级别的48家医疗机构的最新统计表明,669例sIUGR病例中,129例选择宫内干预,占19.28%,其中选择性减胎术111例(16.59%),胎儿镜激光治疗18例(2.69%)。

5.1 期待治疗 Ⅰ型sIUGR大多采取期待治疗,对于Ⅱ型和Ⅲ型,若超声监测未观察到宫内恶化迹象时,可行期待治疗^[6,11](证据等级:2+,推荐等级:C)。

期待治疗期间进行动态超声检查,重点监测胎儿生长速度及胎儿静脉导管多普勒频谱等。如果胎儿已有存活能力,还应进行胎心监测,以及时发现宫内恶化迹象^[6,11](证据等级:2+,推荐等级:B)。

临床上提示胎儿宫内情况恶化的主要指标^[6,11,14]包括:(1)小胎儿静脉导管搏动指数超过第95百分位数或升高2个标准差。(2)妊娠24周前,小胎儿生长速度显著减慢,即腹围小于同孕龄1个标准差或14 d,且伴有脐动脉多普勒异常(证据等级:2+,推荐等级:C)。(3)发病孕周 $< 22 \sim 24$ 周。(4)两胎儿体重差超过35%。(5)小胎儿发生羊水过少(证据等级:2-,推荐等级:D)。

Ⅰ型sIUGR发展为Ⅱ、Ⅲ型的概率各研究报道不一,约2.6%~26.0%^[24,40-41]。Ⅱ型sIUGR总体预后较差,有研究报道胎儿存活率仅为37%^[42]。对于Ⅲ型,15%~20%的病例在期待治疗期间可能会出现无法预测的宫内死亡^[6,11](证据等级:2+,推荐等级:C)。

5.2 宫内干预 对于Ⅱ型和Ⅲ型sIUGR,若在胎儿具有存活能力之前(< 24 周)出现宫内恶化迹象,通常建议采取宫内干预措施^[6,43](证据等级:2+,推荐等级:C)。

5.2.1 选择性减胎术 一般选择生长受限的胎儿,多以脐带结扎^[6,44]为主,也有部分学者选择射频消融减胎术^[45-46]。Ⅱ型和Ⅲ型sIUGR病例进行减胎治疗后,大胎儿存活率可达87.0%~93.3%^[43-44,47](证据等级:2+,推荐等级:C)。

5.2.2 选择性胎盘血管交通支激光凝固术 最大优点是并没有直接牺牲掉小胎儿,可能提高双胎的总体生存率。与TTTS相比,sIUGR病例在进行胎儿镜治疗时,受到操作空间和可视度的制约,操作难度较大。此外,穿刺操作还会增加胎膜早破、绒毛膜羊膜炎及绒毛膜羊膜分离等并发症的发生率^[48]。有研究显示,Ⅱ型sIUGR经胎儿镜治疗后,大胎儿生存率为69.3%,小胎儿生存率为39.5%,平均分娩孕周为32周^[30](证据等级:3,推荐等级:D)。对于Ⅲ型sIUGR,由于胎盘的血管交通支粗大,在行激光凝固术时,操作难度较高且有血管破裂出血的风险^[11],12.5%的病例还需再次手术^[49],术后小胎儿的死亡率可达60%~80%,大胎儿的死亡率达15%~30%^[14]。因此,对于Ⅲ型sIUGR,宫内干预方式更倾向于选择性减胎术。

综上所述,对于sIUGR,要充分考虑胎儿的预后、医院技术水平、孕妇和家属的意愿及伦理问题等多方面因素,制定个体化的治疗方案。

5.3 sIUGR特殊类型的治疗

5.3.1 一胎胎死宫内(intra uterine fetal death, IUFD) 单绒毛膜双胎中,如果一胎突发胎死宫内,通常认为另一胎的脑损伤会很快发生,所以除非是足月,立即终止妊娠只会加重存活胎儿可能已经发生的低灌注脑损伤。对于终止妊娠的时机存在较多争议,部分学者认为若已足月,建议尽早终止妊娠;若孕周尚小,建议延长至34~36周终止妊娠^[6](证据等级:2-,推荐等级:C)。一项回顾性队列研究显示,对于一胎胎死宫内的单绒毛膜双胎病例,32周时另一胎死亡概率为1/23,34周时另一胎死亡概率为1/30^[50]。因此,对于此类病例,建议组织神经外科、影像科、新生儿科和产科等进行多学科会诊,与孕妇及家属充分讨论存活胎儿的预后以及妊娠决策(证据等级:3,推荐等级:D)。

5.3.2 sIUGR合并TTTS 目前研究样本较少,一项回顾性研究中,使用胎儿镜技术对II型sIUGR合并或不合并TTTS的病例进行血管交通支激光凝固术,两组小胎儿存活率为39.7% vs. 38.7%,大胎儿存活率为69.8% vs. 67.6%,至少一胎存活为71.9% vs. 71.8%,双胎均存活为37.7% vs. 34.5%,提示TTTS并未影响胎儿的预后^[30](证据等级:3,推荐等级:D)。

6 保健

6.1 分级保健^[1]

6.1.1 筛查机构 有能力进行孕早期超声检查的各级医院及孕产妇保健机构。

6.1.2 诊断机构 各级产前诊断中心或母胎医学中心。

6.1.3 治疗机构 具备胎儿宫内治疗资质的母胎医学中心(或胎儿医学中心),能够为sIUGR宫内治疗提供可靠的诊断和评估,并且具备宫内治疗的设备条件和人员储备。机构需要拥有成建制的母胎医学团队,其中包括产科、新生儿内科、新生儿外科、麻醉科、手术室、超声科、影像科、遗传科等相关科室。并且治疗机构需要建立伦理委员会和多学科会诊机制。

6.1.4 监测机构 接受胎儿宫内治疗的病例应当在接受胎儿宫内治疗的单位进行术后监测;未行胎儿宫内治疗的病例应在各级产前诊断中心或母胎医学中心进行监测。

6.1.5 分娩机构 接受胎儿宫内治疗的病例应当在接受胎儿宫内治疗的单位分娩,未行胎儿宫内治疗的病例应在三甲医院单位分娩。

6.1.6 随访机构 应由病例分娩单位进行,需要各级保健单位的积极配合(证据等级:2-,推荐等级:C)。

6.2 胎儿宫内手术人员资质 至少从事产科临床工作5年及以上的主治医师,经过正规胎儿医学中心培训。

6.3 转诊机制 不具备产前诊断和宫内治疗的机构,筛查出sIUGR病例之后,应当尽快转诊至上级能够进行手术治疗的单位进行进一步诊断和评估。以免延误评估和诊治时间。建议各地区以区域治疗中心为单位建立转诊联系,

并且充分发挥网络会诊、网络转诊等平台的潜力,合理分配医疗资源。做好筛查、早期指导告知和转诊的工作。

6.4 筛查及预测

6.4.1 超声筛查及预测 推荐MCDA于妊娠早期联合颈后透明层厚度(nuchal translucency, NT)严重不一致^[51]、头臀长不一致^[52]、脐带帆状附着^[53]等综合预测sIUGR的发生。虽然目前对上述指标的早期预测价值存在争议^[54],但仍为临床提出警示(证据等级:2+,推荐等级:C)。推荐MCDA双胎在条件允许时,于妊娠11~13⁺周联合NT、胎儿鼻骨、静脉导管血流频谱等共同评估唐氏综合征的发生风险,并尽可能发现部分严重的先天结构异常^[55],同期确定孕龄并进行胎儿标记^[2](证据等级:3,推荐等级:D)。

推荐MCDA双胎自妊娠16周始至少每2周行1次超声检查,尽可能详细评估胎儿各项生长发育指标,视个体情况适当改变超声检查频率^[3,6]。应用至少两项指标(头围、腹围、股骨长等^[56])评估双胎体重差异[双胎体重差百分比=(大胎儿体重-小胎儿体重)/大胎儿体重×100%],当双胎体重差百分比大于20%时,建议及时转诊至有资质的胎儿医学中心进一步评估监测^[6]。自妊娠20周始监测脐动脉搏动指数、大脑中动脉收缩期峰值流速等^[3](证据等级:2+,推荐等级:C)。于妊娠18~22周行详细的超声结构筛查,条件允许时可行胎儿系统超声及胎儿心脏超声^[2](证据等级2++,推荐等级:B)。

6.4.2 遗传学筛查 孕妇外周血胎儿游离DNA(circulating free DNA, cfDNA)检测作为一项快速、安全的无创产前检查技术,在双胎非整倍体疾病筛查中具有一定的临床应用价值^[57-58](证据等级:2+,推荐等级:C),尤其是对21-三体综合征的预测能力与单胎相近^[59](证据等级:1+,推荐等级:B)。

6.4.3 母体并发症及合并症的筛查 双胎妊娠本身就是发生母体并发症的一个高危因素,因此对于双胎妊娠应注意早产、妊娠期高血压、子痫前期、妊娠期糖尿病等常见妊娠期母体并发症及合并症的筛查。对sIUGR而言,还要重点筛查风疹病毒、巨细胞病毒、弓形虫等感染(推荐等级:良好的实践参考)。

6.5 监测

6.5.1 超声监测 从超声诊断sIUGR开始,每周进行1次超声多普勒检查,检查项目包括:脐动脉血流频谱、大脑中动脉搏动指数及收缩期峰值速度和静脉导管(ductus venosus, DV)血流频谱,评估分型,注意有无变化(证据等级:2+,推荐等级:C)。每2周评估胎儿生长发育情况、EFW差异变化、羊水量等指标^[3,6](证据等级:2+,推荐等级:C)。对于II、III型sIUGR,注意观察是否发生胎儿宫内情况恶化,以增加监测频率,或尽早选择宫内干预及终止妊娠^[14](证据等级:4,推荐等级:D)。对于晚发型sIUGR,需重视大脑中动脉血流峰值速度(MCV-PSV)的监测^[14](证据等级:4,推荐等级:D)。对于一胎宫内死亡的病例,每2~4周行1

次超声检查,评估胎儿生长情况、大脑中动脉收缩期峰值流速(MCA-PSV),结合胎心监护评估胎儿贫血情况^[6](证据等级:2+,推荐等级:C)。

6.5.2 胎儿大脑神经发育监测 由于Ⅲ型sIUGR胎儿并发神经发育损伤的发生率较高^[14],分娩前应建议进行胎儿脑MRI检查(证据等级:3,推荐等级:D)。一胎死亡后4~6周,需要对存活胎儿行脑MRI检查,并建议出生后2年内定期行神经发育检查^[2-3](证据等级:2+,推荐等级:C)。

6.5.3 胎儿心功能监测 注意进行胎儿心功能评估,评估项目包括是否存在心脏增大、心肌肥厚、房室瓣反流、心包积液、胎儿水肿等心衰征象^[2](证据等级:2+,推荐等级:C)。

6.5.4 胎动监测和胎心监护 进入妊娠晚期后,需进行胎动监测和电子胎心监护(证据等级:1+,推荐等级:A)。

6.6 孕期及产后管理 对于MCDA双胎产妇,应加强孕期监测,自孕16周开始,至少每2周进行1次超声检查^[60]。双胎妊娠应关注母体合并症、并发症及进行健康指导^[11](推荐等级:良好的实践参考)。建立双胎门诊,针对双胎妊娠进行规范化管理,有助于母婴结局的改善^[37](证据等级:2-,推荐等级:D)。还应做好sIUGR患者的产后管理工作,如母乳喂养、科普宣教、短期与远期随访、护理管理、心理疏导等,从而降低失访率(证据等级:2-,推荐等级:D)。

6.7 终止妊娠时机 I型sIUGR胎儿的预后最好,建议于孕34~36周计划分娩^[3,11](证据等级:2+,推荐等级:C);对于II型sIUGR而言,若超声监测未观察到宫内恶化迹象时,可行期待治疗,但不建议超过32周终止妊娠^[6,11]。如坚持要求延长孕周,必须充分交代胎儿可能出现的风险及不良预后。在III型sIUGR中,15%~20%的病例可能会出现无法预测的宫内死亡,建议32~34周适时终止妊娠^[6,11](证据等级:2+,推荐等级:C)。

6.8 分娩方式 对于行期待治疗的I型sIUGR患者,若无剖宫产指征可行阴道试产,分娩时需做好阴道手术助产、急诊剖宫产及处理产后出血的准备工作^[1,61]。对于II型和III型sIUGR患者,建议行择期剖宫产终止妊娠^[62-63](证据等级:2+,推荐等级:C)。

6.9 心理保健 孕妇在孕期常经历“抑郁、焦虑”等应激状态,影响孕妇及胎儿的长期预后^[64](证据等级:2+,推荐等级:C)。有研究报道,新生儿出生体重与孕期出现的重大生活事件带来的应激影响有相关性^[65-66](证据等级:2-,推荐等级:D)。良好的孕期管理联合心理指导,可以有效降低孕妇的负面情绪,改善孕妇对sIUGR的认识。医生可提供充分的产前咨询,做好合理、充分的知情交代;同时加强护理干预,可通过心理辅导、加强沟通等措施,改善妊娠结局^[66](证据等级:2-,推荐等级:D)。

6.10 随访及预后 建议尽可能在产后1个月、半年、1年、2年和5年进行新生儿神经系统发育随访,是了解sIUGR产妇和新生儿预后,提供产后恢复、合理膳食、母乳喂养等指导服务的重要方式。

I型sIUGR预后良好,两胎儿存活且无严重后遗症者可达90%,宫内死亡率仅2%~4%^[3](证据等级:2+,推荐等级:C);II型sIUGR预后差,胎死宫内发生率可达13%^[5],胎儿脑损伤的概率亦较高,可达13.5%(证据等级:1-,推荐等级:B);III型sIUGR整体预后介于I型与II型之间,15%~20%的病例可能会出现无法预测的宫内死亡^[6,10],同时III型病例亦有较高的高损伤的风险,有文献报道在产后双胎均存活的病例中,有15%~30%病例存在脑损伤风险^[42,67](证据等级:2-,推荐等级:D)。日本一项63例sIUGR病例的回顾性研究显示,存活胎儿随访至产后6个月,I型中4.3%的小胎儿出现神经系统损伤,大胎儿无神经系统损伤;II型中小胎儿神经系统损伤率为14.8%,大胎儿神经系统损伤率为11.1%;III型中小胎儿神经系统损伤率为23.1%,大胎儿神经系统损伤率为38.5%^[42](证据等级:2+,推荐等级:C)。

执笔者(中国医科大学附属盛京医院):张志涛,刘彩霞,尹少尉,魏军,庄艳艳,刘婧一

参与编写专家:杨孜(北京大学第三医院);赵扬玉(北京大学第三医院);王谢桐(山东省妇幼保健院);漆洪波(重庆医科大学附属第一医院);王子莲(中山大学附属第一医院);陈敦金(广州医科大学附属第三医院);丁依玲(中南大学湘雅二医院);李笑天(复旦大学附属妇产科医院);刘俊涛(中国医学科学院北京协和医院);邹丽(华中科技大学同济医学院附属协和医院);陈叙(天津市中心妇产科医院);程蔚蔚(中国福利会国际和平妇幼保健院);丁桂凤(新疆维吾尔自治区妇幼保健院)

参与讨论专家(按姓氏笔画排序):于丽霞(威海市妇幼保健院);王玉燕(山东大学齐鲁医院);王立媛(本溪市中心医院);王红梅(山东省妇幼保健院);王欣(首都医科大学附属北京妇产医院);王学举(北京大学第三医院);王桂香(内蒙古自治区妇幼保健院);韦红卫(广西壮族自治区妇幼保健院);田宏(辽宁省妇幼保健院);田秀娟(三亚市妇幼保健院);刘国成(广东省妇幼保健院);刘艳(贵阳市妇幼保健院);刘海虹(鞍山市妇儿医院);刘梅梅(哈尔滨医科大学附属第二医院);孙庆梅(甘肃省妇幼保健院);孙丽洲(南京医科大学第一附属医院);孙国强(湖北省妇幼保健院);孙敬霞(哈尔滨医科大学附属第一医院);孙路明(上海市第一妇婴保健院);孙滢滢(佳木斯妇幼保健院);杜秀萍(山西省妇幼保健院);李力(陆军军医大学大坪医院);李玲(阜新市第二人民医院);李雪兰(西安交通大学第一附属医院);李晨阳(沈阳市妇幼保健院);杨奕梅(昆明市妇幼保健院);杨静(长沙市第一医院);吴桂清(陕西省人民医院);何津(吉林大学第一医院);何荣霞(兰州大学第二医院);辛虹(河北医科大学第二医院);张英(安徽医科大学第一附属医院);张国华(石家庄市妇产医院);张国富(深圳市妇幼保健院);张雪芹(厦门市妇幼保健

院);张继红(广西壮族自治区人民医院);陈先侠(安徽省妇幼保健院);陈倩(北京大学第一医院);陈素华(华中科技大学同济医学院附属同济医院);陈兢思(广州医科大学附属第三医院);陈蕾(解放军总医院);孟涛(中国医科大学附属第一医院);孟海霞(内蒙古医科大学附属妇产医院);郑九生(江西省妇幼保健院);郑明明(南京鼓楼医院);赵先兰(郑州大学第一附属医院);赵岩(中国医科大学附属盛京医院);贺晶(浙江大学医学院附属妇产科医院);崔世红(郑州大学附属第三医院);郭邑(大连妇幼保健院);董晋(西北妇女儿童医院);蒋宇林(中国医学科学院北京协和医院);游一平(湖南省妇幼保健院);蔡雁(哈尔滨医科大学附属第四医院);樊杨(宁夏回族自治区人民医院);滕红(吉林大学第二医院);魏新亭(银川市妇幼保健院)

秘书(中国医科大学附属盛京医院):李闯,刘嘉欣,黄海龙

参考文献

- [1] 刘彩霞.母胎医学临床诊疗及护理流程[M].北京:人民卫生出版社,2018:680-683.
- [2] 解丽梅,廖姗姗,刘彩霞,等.双胎妊娠超声检查技术规范(2017)[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(8):815-818.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Management of Monochorionic Twin Pregnancy: Green-top Guideline No.51[J]. BJOG, 2017, 124(1): e1-e45.
- [7] Fox NS, Rebarber A, Klausner CK, et al. Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: incidence and associated risk factors[J]. Am J Perinatol, 2011, 28(4): 267-272.
- [8] Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification[J]. Fetal Diagn Ther, 2010, 27(3): 121-133.
- [9] Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(8): 719-726.
- [10] Inklaar MJ, van Klink JM, 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.
- [11] Townsend R, Khalil A. Fetal growth restriction in twins[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 49: 79-88.
- [12] Li M, Wang C, Yang Y, et al. Characteristics of vascular anastomoses in monochorionic twin 587 placentas with selective intrauterine growth restriction via 89 three-dimensional computed tomography angiography[J]. Prenat Diagn, 2020, DOI: 10.1002/pd.5672. [Epub ahead of print].
- [13] Gou C, Li M, Zhang X, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction assessed by gradient angiography and three-dimensional reconstruction[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(21): 2590-2595.
- [14] 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.
- [15] Li MC, Fang Q, He ZM, et al. Placental expression of osteopontin(OPN) in monochorionic twins with discordant growth[J]. Placenta, 2013, 34(3): 288-290.
- [16] Matijevic 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(1): 93-99.
- [17] Murakoshi T, Quintero RA, Bornick PW, et al. In vivo endoscopic assessment of arterioarterial anastomoses: insight into their hemodynamic function[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003, 14(4): 247-255.
- [18] Bajoria R, Sooranna SR, Ward S, et al. Elevated IGFBP-1 cause high bone turnover in growth-restricted monochorionic twins with discordant birth weight[J]. Bone, 2006, 38(6): 929-934.
- [19] Wu J, He Z, Gao Y, et al. Placental NFE2L2 is discordantly activated in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and possibly regulated by hypoxia[J]. Free Radic Res, 2017, 51(4): 351-359.
- [20] He Z, Lu H, Luo H, et al. The promoter methylomes of monochorionic twin placentas reveal intrauterine growth restriction-specific variations in the methylation patterns[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20181. DOI: 10.1038/srep20181.
- [21] Zhang Y, Zheng D, Fang Q, et al. Aberrant hydroxymethylation of ANGPTL4 is associated with selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies[J]. Epigenetics, 2020, 5(5): 1-13.
- [22] Gou C, Liu X, Shi X, et al. Placental Expressions of CDKN1C and KCNQ10T1 in Monozygotic Twins with Selective Intrauterine Growth Restriction[J]. Twin Res Hum Genet, 2017, 20(5): 389-394.
- [23] Wen H, Hu Y, Chen L, et al. miR-338-5p Targets Epidermal Growth Factor-Containing Fibulin-Like Extracellular Matrix Protein 1 to Inhibit the Growth and Invasion of Trophoblast Cells in Selective Intrauterine Growth Restriction[J]. Reprod Sci, 2020, 27(6): 1357-1364.
- [24] Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic preg-

- nancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin[J].*Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(1): 28-34.
- [25] Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(5): 511.e1-7.
- [26] Groene SG, Tollenaar L, Slaghekke F, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction in relation to the umbilical artery Doppler classification[J]. *Placenta*, 2018, 71: 1-5.
- [27] Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(1): 19-30.
- [28] D'Antonio F, Bhide A. Early pregnancy assessment in multiple pregnancies[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(2): 201-214.
- [29] Carroll Stephen GM, Soothill Peter W, Abdel-Fattah Sherif A, et al. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation[J]. *BJOG*, 2002, 109(2): 182-186.
- [30] 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.
- [31] Chon AH, Ma SY, Korst LM, et al. Antenatal course of referred monochorionic diamniotic twins complicated by selective intrauterine growth restriction (SIUGR) type III [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 16: 1-7.
- [32] 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.
- [33] 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, doi: 10.1002/uog.21975.
- [34] Zuckerwise L, Nayeri U, Abdel-Razeq S, et al. Doppler abnormalities in monochorionic diamniotic twin pregnancies with discordant growth[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(6): 387-389.
- [35] 段涛, 杨慧霞, 胡娅莉, 等. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. *中华围产医学杂志*, 2019, 22(6): 361-380.
- [36] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period [M]. London: RCOG Press, 2011: 12 (NICE Clinical Guidelines, No.129.).
- [37] National Guideline Alliance (UK). Twin and Triplet Pregnancy [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019: 12.
- [38] Simpson Lynn L. Twin-twin transfusion syndrome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(1): 3-18.
- [39] Khalil A, Thilaganathan B. Selective fetal growth restriction in monochorionic twin pregnancy: a dilemma for clinicians and a challenge for researchers [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(1): 23-25.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 26(3): 157-161.
- [43] Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, et al. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 40(3): 319-324.
- [44] Parra-Cordero M, Bannasar M, Martínez 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.
- [45] 张志涛, 刘彩霞, 乔宠, 等. 射频消融选择性减胎术技术规范(2017)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(7): 699-701.
- [46] Kumar S, Paramasivam G, Zhang E, et al. Perinatal- and procedure-related outcomes following radiofrequency ablation in monochorionic pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(5): 454.e1-6.
- [47] Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, et al. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy [J]. *Prenat Diagn*, 2013, 33(2): 109-115.
- [48] Ortiz JU, Eixarch E, Peguero A, et al. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopy in monochorionic twin pregnancy: incidence and impact on perinatal outcome [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(3): 345-349.
- [49] Gratacós E, Antolin E, Lewi L, et al. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic flow (Type III): feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008, 31(6): 669-675.
- [50] Barigye O, Pasquini L, Galea P, et al. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(6): e172.
- [51] Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, et al. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the predic-

- tion of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies [J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87(1):27-30.
- [52] Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, et al. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins [J]. *BJOG*, 2012, 119(4):417-421.
- [53] Kalafat E, Thilaganathan B, Papageorghiou A, et al. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(3):378-384.
- [54] Mogra R, Saaid R, Tooher J, et al. Prospective Validation of First-Trimester Ultrasound Characteristics as Predictive Tools for Twin-Twin Transfusion Syndrome and Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2020, 47(4):321-327.
- [55] 栗娜, 吕远, 刘彩霞, 等. 双胎妊娠产前筛查与诊断技术规范 (2017) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(8):810-814.
- [56] Khalil A, D'Antonio F, Dias T, et al. Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014, 44(2):210-220.
- [57] 于文倩, 吕远, 尹少尉, 等. 无创产前检测技术在双胎染色体非整倍体疾病筛查中应用研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(10):986-989.
- [58] Yu W, Lv Y, Yin S, et al. Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2):189-196.
- [59] Gil MM, Galeva S, Jani J, et al. Screening for trisomies by cfDNA 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.
- [60] 孙路明, 赵扬玉, 段涛, 等. 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.
- [61] 孙路明, 赵扬玉, 段涛, 等. 双胎妊娠临床处理指南 (第一部分): 双胎妊娠的孕期监护及处理 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(8):561-567.
- [62] Stein W, Misselwitz B, Schmidt S. Twin-to-twin delivery time interval: influencing factors and effect on short-term outcome of the second twin [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(3):346-353.
- [63] Armson BA, O'Connell C, Persad V, et al. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(3 Pt 1):556-564.
- [64] Britt DW, Risinger ST, Mans M, et al. Anxiety among women who have undergone fertility therapy and who are considering multifetal pregnancy reduction: trends and implications [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003, 13(4):271-278.
- [65] Dominguez TP, Schetter CD, Mancuso R, et al. Stress in African American pregnancies: testing the roles of various stress concepts in prediction of birth outcomes [J]. *Ann Behav Med*, 2005, 29(1):12-21.
- [66] Mahmoodi Z, Sharifi N, Dolatian M, et al. Relationship between structural and intermediate social determinants of health and low birth weight: A path analysis [J]. *Iran J Neonatol*, 2019, 10(3):88-96.
- [67] Gratacós E, Carreras E, Becker J, et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004, 24(2):159-163.

(2020-05-18 收稿)