

· 专论与综述 ·

双胎输血综合征研究现状及新进展*

张 凌 段 涛[△]

(同济大学附属第一妇婴保健院 上海 200040)

摘要: 双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome, TTTS)是单绒毛膜双胎最常见的一种并发症。TTTS的发病机制尚不完全明确,胎盘间存在血管交通是其发病的必要条件,但它难以解释胎儿所有的病理生理,而内分泌改变为TTTS的发病机制提供了一种可能的解释。TTTS的临床诊断主要依靠超声。Quintero分期是目前使用最广泛的分期标准,但其不能提供预测信息,存在一定的局限性。治疗方面,选择性胎儿镜下激光消融术有着较好的胎儿存活率及神经系统预后,优于传统治疗方法,有较好的发展前景。

关键词: 胎盘间血管交通;单绒毛膜双胎;Quintero分期;选择性激光凝闭术

中图分类号: R714.56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2011)08-1586-03

Current Status and Update on Twin-to-twin Transfusion Syndrome*

ZHANG Ling, DUAN Tao[△]

(First Maternity and Infant Health Hospital, Tongji University, Shanghai, 200040)

ABSTRACT: Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) is the most common major complications in monochorionic pregnancy. The onset of TTTS contribute to the role of placental vascular connection. But simple blood transfer from the donor to the recipient twin cannot explain all of the pathological mechanism of TTTS. The endocrinology change may contribute a possible explanation. The diagnosis of TTTS mainly depends on the ultrasound features. The widely used Quintero staging system in the estimation of twin-to-twin transfusion syndrome is still controversial. The selective fetoscopic laser coagulation of anastomosing vessels is currently considered the best modality and nervous system prognosis of treatment.

Key Words: placental vascular connection; monochorionic twin; Quintero staging; selective fetoscopic laser coagulation

Chinese Library Classification(CLC):R714.56 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2011)08-1586-03

双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome, TTTS)是发生在单绒毛膜双胎中,由于两胎儿通过胎盘间的血管交通,血液从供血儿输向受血儿,分别导致两胎儿血容积的过少、过多,从而引发的一系列并发症。TTTS可以称之为是胎盘的疾病,两个结构完全正常的胎儿由于胎盘的问题而面临着巨大的风险。1941年由Herlitz首次发现并提出,目前TTTS仍是胎儿疾病方面的一大挑战,未经早发现,早治疗者存在着很高的死亡率以及心血管、神经系统等方面的严重不良后果。本文就TTTS的病因、病理生理、诊断分期、早期预测及治疗的研究现状和最新进展进行综述。

1 病因及病理生理

到目前为止,TTTS的病因和发病机制尚不完全明确。TTTS发病的解剖学基础是胎盘间存在着血管的交通。胎盘灌注研究显示几乎所有的单绒毛膜双胎都存在着胎盘间的血管交通^[1]。血管交通可以分为两种形式,表浅的和深部的。表浅的血管吻合包括动脉-动脉(AA)吻合、静脉-静脉(VV)吻合,这些吻合中的血流是双向的,血流方向取决于血管两边的压力差。动脉-静脉(AV)吻合属于深部的吻合,且血流方向是单向

性的。AV吻合可以通过双向的AA、VV或者反方向的AV吻合进行代偿,最终这些血管的净灌注决定了TTTS是否发生以及发生的严重程度。AA吻合具有最大的代偿潜能,对TTTS具有保护作用。尽管TTTS没有唯一的血管分布特征,但大型的研究显示TTTS主要发生在存在AV吻合,而没有代偿性的AA吻合者中^[2]。

由于“输血”作用,两胎儿开始发生一系列适应性的改变。供血儿开始出现低血容量,肾素-血管紧张素(RAS)系统被激活,进一步导致胎盘、肾脏的灌注减少,胎儿膀胱失去充盈,羊水量减少。严重者,供血儿被羊膜包裹而固定悬挂于子宫壁,称之为“蚕茧征”(cocoon sign)或者“贴附儿”(stuck twin)。多普勒探查显示脐动脉舒张末期血流速度减慢、消失,甚至出现反方向血流。另一方面,受血儿血容量增多,动脉压增高介导了心房钠利肽(ANP)的合成增加。同时,血容量增多,抗利尿激素分泌减少,肾小球滤过增加及重吸收减少等因素协同作用,受血儿膀胱充盈,羊水增多。这些由于血流动力学改变而引起的严重的生理和器官的改变在早孕期间就可以发生^[3]。

然而,单纯的胎盘间存在的血管吻合似乎难以解释TTTS所有的病理生理。受血儿由于血容量增加,理应观察到心脏扩

* 基金项目:上海市科委基础研究重点项目(08JC1419800)

作者简介:张凌(1986-),女,硕士研究生,E-mail:044168@tongji.edu.cn

[△]通讯作者:段涛,E-mail:tduan@yahoo.com

(收稿日期:2010-10-19 接受日期:2010-11-22)

大,但取而代之观察到的主要是心肌的肥厚改变。肺动脉狭窄及右心室流出道阻塞严格意义上也不能用容量增加来解释,这些都是继发于高血压的结果。此外,受血儿的RAS系统是下调的,但是病理研究显示其肾脏呈现出高血压肾病的微血管改变。进一步的免疫组化研究显示肾脏分泌的肾素在供血儿是上调的,在受血儿确实是下调的,但在脐带中两者的肾素及醛固酮水平是相似的,都很高^[4]。这样的研究也支持了一种假说,即受血儿体内高水平的肾素是通过胎盘的血管交通来自于供血儿。于是,受血儿的心肌病以及肾脏等改变似乎得到了解释。最近,一个对TTTS胎盘的研究显示,受血儿部分的胎盘中肾素mRNA及蛋白的表达高于供血儿部分的胎盘,提示供血儿的肾素来自于肾脏,而受血儿的肾素可能产生于胎盘^[5]。除了RAS系统的改变,还有研究显示受血儿的血清内皮素水平也是升高的^[6]。究竟这些内分泌因素是因还是果,对TTTS的发生发展起了多大的作用,有待进一步的研究。

2 诊断、分期及早期预测

诊断标准:1.单绒毛膜双胎,即单胎盘,同性别,缺乏双胎峰征象。2.受血儿最大羊水池垂直深度>8cm。3.供血儿最大羊水池垂直深度<2cm。在欧洲的一些研究中心,孕龄也被纳入考虑,孕20周之前诊断受血儿最大羊水池垂直深度>8cm,孕20周之后>10cm。鉴别诊断包括胎儿选择性宫内生长受限,单绒毛膜双胎其中一胎的畸形(尤其是肾脏发育不全)等,这些疾病也会造成一胎儿的羊水减少。但是值得注意的是,另一个胎儿往往不会出现羊水量过多的情况。和单绒毛膜双羊膜囊(MC-DA)相比,单绒毛膜单羊膜囊(MCMA)的胎儿很少发生TTTS,其胎盘中几乎普遍存在AA吻合,而很少存在AV吻合,AA吻合似乎可以预防TTTS的发生^[7]。MCMA如发生TTTS,早期不易被识别,它们缺乏典型的羊水量异常征象,很容易被漏诊。我们可以借助两个胎儿膀胱大小的差异,脐带的直径以及不正常的多普勒脐血管超声为诊断提供一些线索。然而,如果发现MCMA供血儿出现无尿,产科医师应引起警觉,因为接着会发生严重的TTTS^[8]。

目前临床主要采用Quintero分期,分为5期^[9]。I期:羊水过多及过少;II期:供血儿膀胱不见;III期:严重的多普勒异常(定义为至少下列情况之一:1.脐动脉舒张末期血流缺失或反流;2.静脉导管血流反向;或3.脐静脉出现波动性血流);IV期:胎儿水肿;V期:胎儿宫内死亡。这个分期系统方便、实用,使得各个研究机构关于TTTS的治疗结果可以进行比较。并且这个分期似乎在大体上可以预测TTTS的结局,除治疗因素,Quintero I期II期(只有体液平衡的改变)的结局比III期IV期(有循环系统损害)的好^[10]。然而,这个分期并不是TTTS的自然发展过程,临床经验显示TTTS发展的自然过程是多变且不可预测的。双胎死亡可以不经过III期IV期,而直接发生在Quintero I期或者II期,此外,受血儿在羊水量未发生异常之前就可以出现舒张期的脐血流改变。并且,Quintero分期也不能提供TTTS的预后信息^[11]。于是一些关于分期的修改被提出了。包括提议把AA吻合的情况加入到每个Quintero分期中,因为AA吻合可以独立于Quintero分期较好地预测围生儿的存活情况^[12]。还有些提议要考虑心血管的改变,因为Quintero分期并没有描述胎儿心血管的改变,而这对于理解疾病的变化是很关键的。其

中,费城儿童医院评分(CHOP)^[13]的逐渐增加似乎可以反映受血儿心脏病理生理的发展过程。然而,目前各种修改版的分级,评分还没有一个像Quintero分期那样被广泛地采纳,这些新评分的应用及有效性有待进一步的评估。

考虑到TTTS的严重不良妊娠结局,人们努力尝试寻找预测TTTS发生的一些指标。目前有3个指标被认为可以预测TTTS:1.胎儿颈部透明带(NT)增厚;2.胎膜重叠;3.胎盘缺少AA吻合^[2]。然而,这些指标的结果都不能完全令人信服,有效预测TTTS发生目前仍是个挑战^[15]。由于缺乏预测指标,在孕15周之前早期超声诊断绒毛膜性就显得很关键。确定绒毛膜性之后可以有效地加强监测,对于单绒毛膜双胎推荐每2周进行1次超声监测以确定生长情况、羊水量、多普勒改变等等。同时临床医师也应当告知患者TTTS可能出现的一些症状,如出现腹围迅速增长等情况应立即就诊^[16]。

3 治疗

TTTS的治疗方法主要包括胎儿镜下激光消融法,多次羊水减量法,羊膜中膈穿孔术,选择性灭胎术等。目前欧洲大型的随机对照研究显示,在孕26周之前激光消融是治疗TTTS最为有效的方法^[14]。

1990年De Lia首次报道了胎儿镜下激光消融治疗TTTS,这门技术随着时间逐步不断改进。目前手术方式则由原来的非选择性激光消融术发展到了现在精确的选择性激光消融术。所谓的非选择性激光消融术即凝固了所有双胎胎膜间的血管,包括正常血管,因此供血儿常因急性胎盘功能不良而死亡。直到选择性激光消融术的发明,这种情况得到了改善。选择性激光消融术只消融胎盘上的异常血管吻合,使得至少一个胎儿的存活率进一步得到了提高。选择性胎儿镜下激光消融术的目的是阻断从供血儿到受血儿的血流,从而塑造一个功能上的双绒毛膜胎盘。从这个角度看,选择性胎儿镜下激光消融术也许是目前唯一可以逆转TTTS病理生理的治疗方法。具体的手术技术是在全麻或者局部麻醉下,由超声监护,用一个直径为3-3.5mm的套管针经腹部皮肤穿入受血儿的羊膜腔内,再由一个直径为2-3.3mm的胎儿镜穿过套管针进行操作,这样可以在直视下看见胎盘以及胎盘上的血管吻合。之后用波长为400-600nm的钕铝石榴石晶体(Nd:YAG)或者二极管激光纤维将血管凝固,术末同时进行羊水减量。近年来,又有人提出了按次序的胎儿镜下选择性激光凝结核术^[17],即从供血儿向受血儿方向依次凝结核血管。最新的研究证实,与选择性激光消融术相比,新方法似乎使得双胎,特别是供血儿的生存率更高^[18],并且供血儿胎心率基线改变更明显^[19]。

关于激光消融术的并发症主要分围手术期并发症和远期并发症。围手术期的并发症包括PPROM及激光术后的宫内胎儿死亡。远期并发症(手术失败)主要有:1.TTTS复发;2.TTTS逆转(原供血儿和受血儿角色发生互换);3.持续的双胎间输血,存在胎儿贫血证据;4.双胎死亡^[16]。胎盘灌注研究显示,这些并发症可能和激光术后可能有残余的吻合血管有关。

预后方面,研究显示和传统的治疗方法相比,激光消融治疗组的平均孕周明显延长,胎儿存活率提高,神经系统并发症减少,脑室周围白质软化的危险降低^[19]。尽管胎儿镜下激光消融术有着种种的优点,但是其设备昂贵,培训一名有经验的临

床胎儿镜激光医生周期长等种种原因使得这门技术的广泛普及及受到了一定的影响。

TTTS 的一些传统的治疗方法,如多次羊水减量法已不再是治疗 TTTS 的最佳选择,但是由于其操作简便,所需设备要求低,在临床一些情况下仍然很有用。羊水减量法可以处理患者羊水过多的症状,防止胎膜早破,为患者得到更有效的治疗之前赢得了时间。羊膜中膈穿孔术目前多与激光消融术,羊水减量术在 1 次手术中同时使用,目前多使用羊膜中膈微穿孔的方法。选择性减胎术多在严重的 TTTS 中,一胎儿已经濒临死亡,为了防止另一胎儿严重的神经系统并发症而考虑使用,常用的方法有胎儿镜下脐带结扎术或血管闭塞术。

4 总结

过去的 20 年中关于 TTTS 的发病机制、诊断、分期、治疗方面都有了很大的进步,然而仍有很多问题需要我们努力去解决。TTTS 的发病机制尚不完全清楚,血管的异常吻合是发病的解剖学基础,而内分泌的改变在 TTTS 的病理生理发展过程中究竟扮演着怎样的角色,是因还是果呢?早期确定双胎的绒毛膜性并加强超声监测似乎是一种有效的干预手段,但目前仍缺少有效的方法早期预测 TTTS 的发生。诊断分期方面,现有的 Quintero 分期标准使各个研究机构关于 TTTS 的治疗结果可以进行比较,但其不能预测胎儿的结局,存在着局限性,费城儿童医院评分(CHOP)着重描述胎儿的心血管改变,其应用前景尚待研究。治疗上,选择性胎儿镜下激光消融术是目前最有效的治疗方法,有着较好的发展前景,而如何提高异常吻合血管的发现率从而提高手术的成功率问题尚需进一步去研究。

参考文献(References)

[1] Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182(2): 417-26

[2] Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MH. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome [J]. *Placenta*, 2009, 30(5): 379-90

[3] Guilherme R, Patrier S, Gubler MC, et al. Very early twin-to-twin transfusion syndrome and discordant activation of the renin-angiotensin system [J]. *Placenta*, 2009, 30(8): 731-4

[4] Mahieu-Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, et al. Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient [J]. *Pediatr Res*, 2005, 58(4): 685-8

[5] Galea, P, Barigye O, Wee L, et al. The placenta contributes to activation of the renin angiotensin system in twin-twin transfusion

syndrome [J]. *Placenta*, 2008, 29(8): 734-42

[6] Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome [J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(6): 1614-8

[7] Hack KE, van Gemert, MJC, Lopriore E, et al. Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome [J]. *Placenta*, 2009, 30(1): 62-5

[8] Schaap AH, van den Wijngaard JPHM, Nikkels PGJ, et al. Significance of donor anuria differs between monoamniotic and diamniotic twin-twin transfusion syndrome [J]. *Placenta*, 2007, 28(5-6): 523-6

[9] Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome [J]. *J Perinatol*, 1999, 19(8 Pt 1): 550-5

[10] Taylor MJ, Govender L, Jolly M, et al. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100(6): 1257-65

[11] Rossi AC, D'Addario V. The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta-analysis [J]. *Am J Perinatol*, 2009, 26(7): 537-44

[12] Tan TY, Taylor MJO, Wee LY, et al. Doppler for artery-artery anastomosis and stage-independent survival in twin-twin transfusion [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(6): 1174-80

[13] Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 392 e1-8

[14] Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(2): 136-44

[15] El Kateb A, Ville Y. Update on twin-to-twin transfusion syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008, 22(1): 63-75

[16] Walker SP, Cole SA, Edwards AG. Twin-to-twin transfusion syndrome: is the future getting brighter [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2007, 47(3): 158-68

[17] Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, et al. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2007, 20(10): 763-8

[18] Chmait RH, Khan A, Benirschke K, et al. Perinatal survival following preferential sequential selective laser surgery for twin-twin transfusion syndrome [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(1): 10-6

[19] Assaf SA, Khan A, Korst LM, et al. Fetal heart rate changes associated with sequential selective laser surgery for twin-twin transfusion syndrome [J]. *J Perinatol*, 2010, 30(3): 188-91