

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.05.006

论著·临床研究

## 双胎输血综合征早产儿合并心脏发育异常的临床分析

魏红玲 李在玲

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

**[摘要]** **目的** 探讨双胎输血综合征(TTTS)早产儿合并症发生情况,分析TTTS受血者合并心脏发育异常的临床情况及预后。**方法** 对2009年6月至2012年12月收治的17对确诊TTTS的早产儿进行回顾性分析。**结果** TTTS早产儿供血者体重( $1.4 \pm 0.6$  kg)较受血者体重( $1.9 \pm 0.6$  kg)明显减轻( $P < 0.05$ )。经过孕期干预治疗,17对TTTS早产儿中,发生心脏合并症(14例)和脑损伤(12例)患儿较多,其中受血者合并心脏发育异常比例(60%)较供血者高(24%)。10例发生了心脏合并症的受血者中,心脏发育异常主要类型为瓣膜增厚、狭窄或闭锁(50%)。**结论** TTTS受血者心脏瓣膜病变和心肌病变合并症发生率高,受血者应该尽早完善胎儿超声心动图,评估心功能,早期治疗以改善预后。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 473-477]

**[关键词]** 双胎输血综合征; 先天性心脏病; 早产儿

### Clinical analysis of twin-twin transfusion syndrome complicated by cardiac abnormalities in preterm infants

WEI Hong-Ling, LI Zai-Ling. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Li Z-L, Email: topbj163@sina.com)

**Abstract: Objective** To investigate the complications of twin-twin transfusion syndrome (TTTS) in preterm infants and to analyze the clinical conditions and prognosis of cardiac abnormalities in TTTS recipients. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 17 pairs of preterm infants with TTTS born between June 2009 and December 2012. **Results** Compared with the recipients, the donors had significantly lower body weights ( $1.4 \pm 0.6$  kg vs  $1.9 \pm 0.6$  kg;  $P < 0.05$ ). With treatment during pregnancy, cardiac complications were found in 14 cases, and brain injuries in 12 cases. The proportion of recipients with cardiac abnormalities (60%) was higher than that of donors (24%). Among 10 recipients who had cardiac complications, cardiac abnormalities mainly included valve thickening, stenosis, or atresia (50%). **Conclusions** Among preterm infants with TTTS, the recipients are more susceptible to complications of valvular heart disease and cardiomyopathy. Fetal echocardiography, evaluation of cardiac function, and treatment should be performed for recipients as early as possible to improve the prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 473-477]

**Key words:** Twin-twin transfusion syndrome; Congenital heart disease; Preterm infant

双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome, TTTS)是单绒毛膜双羊膜囊双胎妊娠严重并发症之一,发生率为8%~15%<sup>[1-2]</sup>。其发病机理为双胎的胎盘存在血管吻合支,双胎之间的血流交换不平衡,供血者血容量减少,受血者血容量增多,引起肾素-血管紧张素系统的异常,进而导致血液、循环、神经和消化等多系统损伤,

如果不经治疗,其死亡率高达70%~80%<sup>[3]</sup>。如何改善TTTS受血者和供血者的预后,减少死亡率和致残率,是产科医生和新生儿科医生均需要考虑的问题。

TTTS受血者除了容易发生红细胞增多症以及神经系统合并症以外,心血管合并症的发生率是普通人群的12倍,主要包括胎儿期和新生儿期的高

[收稿日期] 2013-10-28; [接受日期] 2014-01-30

[作者简介] 魏红玲,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 李在玲,女,主任医师。

血压、持续性肺动脉高压、三尖瓣关闭不全、心肌肥厚、左房心肌梗死、肺动脉钙化以及右室流出道梗阻(right ventricular outflow tract obstruction, RVOTO)<sup>[4]</sup>。心肌肥厚可能导致功能性RVOTO, RVOTO有着高死亡率,需要紧急手术治疗或球囊扩张治疗,早期诊断和早期治疗非常重要<sup>[4-6]</sup>。

本文主要就2009年6月至2012年12月我院分娩的17对确诊TTTS的早产儿进行回顾性研究。通过本文的研究,分析受血者和供血者各种并发症发生情况,重点描述受血者合并心血管疾病的临床类型,进而了解TTTS诊断孕周、分期、胎儿干预措施与合并严重心血管疾病的相关性,新生儿科医生早期发现与治疗以期能够减少死亡率和致残率。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2009年6月至2012年12月于我院出生的17对确诊TTTS的早产儿为研究对象。其诊断标准为:(1)单绒毛膜双羊膜囊双胎;(2)羊水量间的差异,受血者羊水过多(20周前羊水最大垂直暗区 $\geq 8$  cm,20周后 $\geq 10$  cm),供血者羊水过少(羊水最大垂直暗区 $\leq 2$  cm)<sup>[7]</sup>。根据Quintero等<sup>[7]</sup>提出的TTTS诊断分级方法,TTTS可分为5期,I期:可见供血者膀胱;II期:未见供血者充满尿液的膀胱;III期:多普勒血流异常,出现脐动脉舒张末期血流消失或反向,动脉导管血流反向,脐静脉出现波动性血流;IV期:胎儿水肿;V期:单胎或双胎死亡。

### 1.2 方法

对17对新生儿的胎儿期资料、TTTS分期、孕期治疗经过、生后发生并发症、超声心动图检查以及临床结局进行回顾性分析。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 19.0统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用配对 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统

计学意义。

## 2 结果

### 2.1 新生儿一般情况

17对新生儿胎龄为29~36周,其中男11对(65%),女6对(35%);确诊TTTS时间为18~33周。母孕期在我院产科行胎儿镜胎盘血管激光凝固术5例(29%);由于胎儿超声心动图发现受血者严重肺动脉瓣狭窄,行胎儿镜减胎术1例(6%);因错过胎儿镜治疗最佳时机,行羊膜腔穿刺放羊水治疗6例(36%);无孕期干预指征,给予保守治疗5例(29%)。

### 2.2 供血者与受血者体重差异

尽管在此临床研究中,71%(12/17)的患儿均在孕期给予过治疗干预,但供血者与受血者体重仍有显著差异。其中1对早产儿因减胎术未纳入体重配对比较分析,余16对早产儿供血者体重( $1.4\pm 0.6$  kg)较受血者体重( $1.9\pm 0.6$  kg)明显减轻,差异具有统计学意义( $t=-5.457, P<0.05$ )。

### 2.3 供血者与受血者并发症情况分析

在17例供血者中,严重贫血患儿2例(12%),其中发生失血性休克1例(6%);发生窒息和心脏合并症各4例(24%);脑损伤患儿6例(35%);死亡5例(29%)。17例受血者中,红细胞增多症患儿3例(18%);发生窒息1例(6%);发生心脏合并症10例(60%);脑损伤患儿6例(35%);死亡6例(35%)。

### 2.4 合并心脏发育异常受血者的临床情况

在10例心脏发育异常的受血者中,1例因减胎未行新生儿期超声心动图检测,余9例根据新生儿期超声心动图结果分析,瓣膜增厚、狭窄或闭锁5例(50%),另外4例受血者心脏受累程度相对较轻,表现为右房右室增大、房间隔缺损等。根据胎儿期超声心动图结果,仅有5例(50%)提示心脏发育异常,其余均为新生儿期超声心动图检查发现心脏合并症。见表1。

表1 发生心脏合并症受血者的临床资料

编号	分期	治疗措施	胎儿期超声心动图	胎龄(周)	新生儿期超声心动图	转归
1	Ⅱ~Ⅲ期	放羊水2次; 胎盘血管激光凝固术	左房左室大	35	各瓣膜瓣尖增厚、二尖瓣、三尖瓣狭窄伴反流, 肺动脉高压	好转出院
2	I期	胎儿镜减胎	肺动脉瓣重度狭窄, 不排除闭锁, 右室肥厚, 三尖瓣增厚, 三尖瓣反流(中-重度), 主动脉瓣略增厚	-	-	-
3	I期	无	肺动脉瓣增厚	33 <sup>+2</sup>	肺动脉瓣增厚狭窄	好转出院
4	Ⅳ期	胎盘血管激光凝固术	未见明显异常	32 <sup>+4</sup>	肺动脉瓣闭锁或极重度狭窄, 房间隔膨出瘤	死亡
5	Ⅳ期	胎盘血管激光凝固术	右心发育不良	36 <sup>+5</sup>	右心发育不良, 三尖瓣狭窄, 肺动脉瓣重度狭窄近闭锁, 房间隔缺损	放弃治疗, 死亡
6	I期	无	未见明显异常	30 <sup>+1</sup>	右房右室大, 血压升高	好转出院
7	Ⅱ期	胎盘血管激光凝固术	未见明显异常	30 <sup>+2</sup>	房间隔膨出瘤合并房间隔缺损	好转出院
8	I期	放羊水	右心房略大	29 <sup>+5</sup>	三尖瓣少量反流	放弃治疗, 死亡
9	I期	放羊水8次	未见明显异常	33 <sup>+2</sup>	左右心室壁增厚, 二尖瓣、三尖瓣轻度反流	好转出院
10	Ⅱ期	无	未见明显异常	31 <sup>+2</sup>	右房右室大, 三尖瓣反流	好转出院

### 3 讨论

TTTS 是发生在单绒毛膜双胎的严重并发症, 其发病时间多在孕 15~25 周, 平均 21 周, 治疗的核心是延长孕周, 改善胎儿结局, 尽管经过胎儿镜激光电凝血管交通支和放羊水等积极的治疗, 但围产儿的死亡率仍可以达到 30%~50%<sup>[8]</sup>。美国围产医学会建议, 确定为双胎妊娠的孕妇应该在孕早期确定绒毛膜性质, 如果确定为单绒毛膜双羊膜囊, 需要每 2 周检测两胎儿的羊水量和胎儿的膀胱<sup>[9]</sup>, 早期发现 TTTS, 并且监测疾病进展。本研究回顾性分析了 17 对确诊为 TTTS 的双胎, 确诊 TTTS 的时期为 18~34 周, 分娩孕周为 29~36 周, 其中 1/3 病例经过胎儿镜治疗, 1/3 病例给予放羊水治疗, 1/3 病例定期监测超声保守治疗。本研究观察的 17 对 TTTS 早产儿, 经过孕期的各种积极治疗, 受血者及供血者的孕周得到了延长。虽然供血者体重仍显著低于受血者, 但是通过减少血液不平衡交换, 在改善血液红细胞数量方面有显著作用, 能够明显减低红细胞增多症和贫血的发病率, 相应减少受血者脑损伤的发病率, 对改善预后有一定作用。

通过胎盘血管交通支, 供血者与受血者血流不平衡, 从而导致受血者血容量增加, 除了发生红细胞增多症以及严重的神经系统损伤外, 心血

管合并症也是很重要的一方面。受血者出现心脏发育异常的机制目前不明, 目前有两种理论, 其中之一是由于慢性血容量增多导致前负荷的增加, 进而引起心肌肥厚<sup>[4]</sup>; 第二种理论是由于受血者肾素血管紧张素系统失调导致后负荷增加<sup>[4,10]</sup>。RVOTO 是受血者严重的合并症之一, 为获得性心脏病变, 主要包括肺动脉瓣狭窄或闭锁。一项对于 73 对 TTTS 的回顾性研究发现, 其中 9.6% 的受血者发生了 RVOTO<sup>[6]</sup>。心血管合并症还包括心室壁增厚、三尖瓣反流、二尖瓣反流等<sup>[11]</sup>。Quintero 分期中并未描述受血者心血管方面的改变, 近年来对 TTTS 心血管合并症认识逐渐深入, 2007 年, Rychik 等<sup>[12]</sup>回顾性研究 150 例 TTTS 胎儿超声心动图, 提出心血管严重程度的评分, 即费城儿童医院 (Childrens Hospital of Philadelphia, CHOP) 心血管评分。一项历时 5 年的前瞻性研究提示, TTTS 的心脏病变程度是影响受血者生存率的重要因素之一<sup>[13]</sup>。

本研究发现, 尽管经过孕期不同的治疗, 17 例受血者中, 10 例发生了心血管合并症, 其中 5 例为肺动脉瓣增厚、狭窄或闭锁发生。一项前瞻性研究发现, 136 例双胎妊娠患者中, 受血者心血管合并症发生率为 11.9%<sup>[14]</sup>, 而另一项回顾性研究发现, 仅 9.6% 的受血者发生了 RVOTO<sup>[6]</sup>, 本研究比文献所报道的心血管合并症发生率高, 一方面可

能与本研究的样本数少有关,另一方面可能与转至我院时已失去治疗最佳时机有关。在本研究中5例发生RVOTO的受血者,仅有2例在胎儿期超声心动图提示存在肺动脉瓣增厚或狭窄,其中1例因病变程度重,在27周给予减胎治疗,另1例分期I期的受血者,发现肺动脉瓣增厚时胎龄达33周,失去胎儿镜治疗时机,2d后即终止妊娠。胎儿超声心动图检出先天性心血管畸形的敏感度为97.3%,特异度为99.9%<sup>[15]</sup>,对于受血者而言,胎儿期的超声心动图筛查非常重要。

受血者由于处于持续高血容量状态,三尖瓣反流的比例高达30%~40%,但其中一半受血者不会发生血流动力学异常,而二尖瓣反流并不常见,如果出现二尖瓣反流,常提示病情严重<sup>[3]</sup>。在本研究中,50% TTTS分期I~II期的受血者,表现为右房右室大,三尖瓣反流。2例TTTS IV期的受血者,虽然在孕20周左右诊断TTTS后积极行胎儿镜胎盘血管激光凝固术,并且胎儿期超声心动图未见明显异常,仍不可避免的发生了严重的肺动脉瓣狭窄或闭锁。其原理可能为,由于容量负荷增加,肺动脉和主动脉收缩,进而导致心肌肥厚和二尖瓣与三尖瓣反流,如果容量负荷持续不能减少,受血者发生双心室扩大、心肌肥厚以及收缩和舒张功能异常,进而导致RVOTO。一项对于22例TTTS IV期的受血者回顾性分析发现,即使在最严重的病例,胎儿镜激光治疗也能够减轻心脏功能异常和瓣膜病变,但是恢复的时间比早期的病例更长<sup>[16]</sup>。孕期干预时间早晚可能对受血者心脏合并症的转归有影响。

Quintero分期与受血者心脏病变的严重程度并无相关性,而胎儿镜激光血管交通支治疗和羊水减量治疗时机的选择不能仅仅依赖于Quintero分期,同时应结合受血者心脏病变程度。在一项431例大样本的临床研究中发现,65%的心脏病变发生在早期TTTS受血者中,经过放羊水或胎儿镜激光治疗,46%受血者的心脏病变将维持稳定或改善<sup>[8]</sup>。在本研究中,有1例TTTS分期为I期的受血儿,虽然经胎儿镜减胎,但仍然发生肺动脉瓣增厚、狭窄和心肌肥厚。除血流动力学异常以外,细胞因子如内皮素、血管紧张素等也是促使受血者发生心肌病变的主要原因<sup>[3]</sup>。已经有临床研究通过检测羊水中肌钙蛋白T和脑型钠尿肽来对受血

者心脏病变的程度进行早期分析<sup>[10]</sup>。

在治疗方式的选择上,最近一项81例28周前诊断TTTS的回顾性研究发现,胎儿镜激光电凝治疗与羊水减量治疗相比,前者能够延长孕周,受血者心脏合并症发生率降低<sup>[17]</sup>。本研究中3例受血者之所以选择放羊水治疗,因为确诊TTTS孕周已经>28周,失去了胎儿镜激光电凝治疗的时机。如果在早期诊断TTTS,胎儿镜激光治疗比放羊水治疗更能够改善受血者心脏合并症的预后。

在此项研究中,受血者合并严重心脏发育异常预后差,其中2例均因患儿合并RVOTO,家属放弃治疗死亡,1例住院期间突然呼吸心跳停止死亡。因此受血者合并心脏病变与红细胞增多症、窒息和新生儿脑损伤一样,影响着受血者的死亡率与致残率。近年来CHOP胎儿超声心动图客观评分系统帮助对TTTS进行分期,并且决定胎盘血管激光凝固术治疗的时机,但是目前这些客观评分系统对于临床的应用价值仍然是有争议的<sup>[12,18]</sup>。

综上所述,受血者心血管合并症发生率高,其发生与Quintero分期和孕周无相关性,孕期治疗时机和方式的选择对于减少严重心脏病变发生具有重大意义。对于产科医生而言,对TTTS双胎进行胎儿超声心动图筛查和监测是必要的,结合胎儿超声心动图,尽早选择胎儿镜手术治疗,改善预后;对于新生儿科医生而言,加强与产科医生合作,对确诊TTTS的新生儿进行系统管理,完善新生儿期超声心动图,早期发现RVOTO,评估心功能,可给予药物降低外周血管阻力,为手术争取时间,改善预后。

#### [参 考 文 献]

- [1] Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, et al. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 96(2): 98-102.
- [2] Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(5): 514.e1-514.e8.
- [3] Moon-Grady AJ, Rand L, Lemley B, et al. Effect of selective fetoscopic laser photocoagulation therapy for twin-twin transfusion syndrome on pulmonary valve pathology in recipient twins[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(1): 27-33.
- [4] Lopriore E, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87(9): 595-599.

- [5] de Haseth SB, Haak MC, Roest AA, et al. Right ventricular outflow tract obstruction in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction[J]. *Case Rep Pediatr*, 2012, 2012: 426825.
- [6] Lougheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K, et al. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(5): 1533-1538.
- [7] Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome[J]. *J Perinatol*, 1999, 19(8): 550-555.
- [8] Habli M, Michelfelder E, Cnota J, et al. Prevalence and progression of recipient-twin cardiomyopathy in early-stage twin-twin transfusion syndrome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012, 39(1): 63-68.
- [9] Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(1): 3-18.
- [10] Van Mieghem T, Done E, Gucciardo L, et al. Amniotic fluid markers of fetal cardiac dysfunction in twin-to-twin transfusion syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(1): 48.e1-48.e7.
- [11] Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, et al. The fetal heart in twin-to-twin transfusion syndrome[J]. *Int J Pediatr*, 2010, 2010: 379792.
- [12] 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.e1-392.e8.
- [13] Crombleholme TM, Shera D, Lee H, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 396.e1-396.e9.
- [14] Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, 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(3): 271-277.
- [15] 杨森,朱琦,陈娇,等. 胎儿心脏结构异常的超声诊断研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(2): 99-102.
- [16] Van Mieghem T, Martin AM, Weber R, et al. Fetal cardiac function in recipient twins undergoing fetoscopic laser ablation of placental anastomoses for Stage IV twin-twin transfusion syndrome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42(1): 64-69.
- [17] Barrea C, Debauche C, Williams O, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: perinatal outcome and recipient heart disease according to treatment strategy[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(1): E28-E34.
- [18] Stirnemann JJ, Nasr B, Proulx F, et al. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 36(1): 52-57.

( 本文编辑: 万静 )

· 消息 ·

## 新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于2014年8月26日至8月30日举办为期5天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予10学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;新生儿不同颅脑疾病超声诊断;胎儿中枢神经系统的超声诊断。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,超声专业医师及技师。学费:1300元。报名截止日期2014年8月8日(上课前2周)。欲参加者请联系:北京大学第一医院儿科(邮编100034)王红梅,刘黎黎。电话:010-83573461或83573213。E-mail:bdyy2002@163.com。我们将在开班前2个月寄去正式通知及提供网上报名方法。

北京大学第一医院儿科  
2014年3月6日