

胎儿镜下激光凝固胎盘血管吻合支治疗 双胎输血综合征的研究进展

陶月琴 刘华平

双胎输血综合征(twin-twin transfusion syndrome, TTTS)是单绒毛膜双胎妊娠中常见且严重的并发症,1941年由Herlitz首先发现并提出。其发病机制与胎盘血管吻合有关,在单绒毛膜双胎妊娠中的发生率约为10%~15%,在双胎中发生率约为5%。孕期未采取任何治疗措施的TTTS围生产病死率高达80%~100%。目前应用较多的治疗方法是羊膜腔穿刺羊水减量法(amnioreduction, AD)和胎儿镜下激光凝固胎盘吻合血管法(laser photocoagulation of placental anastomoses, FLOC)。近年来国内外学者对FLOC做出了广泛的研究,均提示后者在延长孕周提高存活率及减少神经系统后遗症等方面明显优于前者,是目前治疗TTTS的最优方法。

一、FLOC治疗TTTS的原理

FLOC是一种针对TTTS病因的治疗方法,其利用激光消融法阻断胎盘的吻合血管以纠正双胎间异常的血液流动,FLOC分非选择性及选择性两种。Feldstein等^[1]认为应该进行高度选择性凝固的方法,即只凝固那些导致TTTS动脉-静脉(A-V)吻合,但目前这只是一种理论的概念,存在残留个别血管吻合导致存活儿仍有循环血容量不足甚至与先前TTTS反向输血的风险。但目前任何TTTS治疗时,凝固所有穿过双胎羊膜中隔血管的术式已不再实施。

二、FLOC的Quintero分期

Quintero等^[2]于1999年根据TTTS的严重程度,将其分为5期:I期:供血儿膀胱可见;II期:供血儿未见充满尿液的膀胱;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:1胎

或2胎死亡。但越来越多的研究表明此分期并不能用于FLOC治疗后的疗效评估以及真实的反映TTTS的演变过程和严重程度。Rossi等^[3]的一篇使用META分析的系统综述表明经FLOC治疗后妊娠存活胎儿数(NAP)在早期(I+II期:0存活15%,1个存活21%,2个存活63%)和晚期(III+IV期:0存活18%,1个存活30%,2个存活52%; $P>0.05$)是相似的。Muratore等^[4]研究结果与上述结果相近,I、II、IV期存活率没有明显差异(75%~80%),而III期存活率仅为55%。故现阶段迫切需要一个不仅可以真实描述疾病严重程度及演变过程且可评估TTTS宫内治疗后疗效的新分期系统。

三、FLOC治疗TTTS的适应证的进展与禁忌证

FLOC属于侵入性治疗,需要较高的技术和经验支持。临床上一般根据孕周、疾病分期及血管吻合情况等来选择FLOC。目前国外学者对孕26周前的TTTS行FLOC治疗已达成共识,但对于26周后的TTTS患者选择何种方案仍未明确。Middeldorp等^[5]的研究表明对孕周>26周的TTTS患者行FLOC治疗能降低其围生期患病率,但也有报道在孕26周后出现TTTS经羊水穿刺适当延长孕龄效果好,存活机会大,故对于孕26周后的TTTS患者应酌情选择治疗方案。Senat等^[6]认为无论分级高低,FLOC后胎儿均有较佳的存活率和远期预后,分级不应该成为FLOC的限制因素。Chmait等^[7]对连续的682例TTTS Quintero分期后的患者FLOC治疗后结局进行研究,结果至少一个胎儿围生期存活率并没有因为分期不同而不同(I期92%;II期93%;III期88%;IV期92%; $P=0.30$)。而双胎均存活因分期不同而不同,(I期79%;II期76%;III期59%;IV期68%; $P<0.01$),主要原因是III期妊娠的供血儿存活率低($P<0.01$),可以得出FLOC治疗结果与提高供血儿存活率有关,并不依赖于分期(OR 1.67;95% CI 1.16~2.40; $P<0.01$)。因为并没有观察到临床差异,故FLOC适合于治疗各期的TTTS。尤其是III、IV期,因

作者单位:230032 合肥,安徽医科大学(陶月琴);100142 北京,空军总医院妇产科(刘华平)

通讯作者:刘华平,产科主任,硕士生导师,电子信箱:yueqintao@163.com

为Ⅲ期及以上者采取保守治疗几乎无效。

随着可屈式胎儿镜的发明以及 FLOC 技术的日趋成熟,前置胎盘及短宫颈的 TTTS 患者也获得了 FLOC 治疗的机会。Quintero 等^[8]分别对 143 (53.6%) 例前置胎盘的 TTTS 患者使用一种新的套管辅助的选择性激光吻合血管凝固术(TA-SLPCV)治疗,对 124 例(46.4%) 胎盘位置正常的 TTTS 患者使用常规 FLOC 治疗,结果两组围生期存活率(88.1% vs 91.9%, $P=0.3$)、残留吻合血管(4.3% vs 2.7%, $P=0.6$) 以及 3 周内胎膜早破发生率(7.7% vs 4.0%, $P=0.2$) 与胎盘位置关系没有明显关系。差异仅在于两组操作时间的不同(平均时间 46min vs 36min, $P<0.05$)。此项研究表明这种新的套管辅助设备使有前置胎盘的 TTTS 患者同样有 FLOC 治疗的机会。Peralta 等^[9]回顾性观察研究了 2007~2009 年在 UNICAMP 接受 FLOC 治疗的 30 例 TTTS 患者,因宫颈长度原因 FLOC 后分娩或流产的有 7 例(7/30, 23.3%), 其中 5 例(5/7, 71.4%) 宫颈长度小于 15mm。研究表明宫颈长度影响了 FLOC 后分娩或流产的发生率($P=0.008$)。但随着宫颈环扎术的运用给宫颈短的 TTTS 患者证也提供了 FLOC 的机会。

禁忌证主要包括适应证不明确者,有先兆流产、稽留流产或先兆早产者、有遗传学异常者、宫内有感染者、胎膜早破者、已行羊膜中隔穿孔术者等。

四、FLOC 前检查及手术方法

术前需要进行详细的超声检查,包括形态学检查、胎儿多普勒、超声心动图、胎盘位置、宫颈管长度及形状、脐带位置及脐血流等。需要准备的设备有质量好的光源,可录像照相机,依据相关目的设计的胎儿镜和能源设备(选择型号主要由个人因素,经济因素及手术室设备的兼容性等决定)。手术通常在局部麻醉、硬膜外麻醉或全身麻醉下进行,在超声引导下,胎儿镜进入羊水过多的受血儿羊膜腔,在胎儿镜显像下找到胎盘血管交通支,通过胎儿镜上的激光纤维用适当的功率(每个中心可能不同)凝固这些血管,术末行羊水减量术。

FLOC 分非选择性 FLOC 及选择性 FLOC。目前国外大多数的文献都报道指出选择性 FLOC 治疗效果均明显优于非选择性 FLOC。Chmait 等^[10]对选择性 FLOC 及非选择性 FLOC 的治疗结果进行了比较,结果显示经选择性 FLOC 治疗的 TTTS 患者有更高的双胎及供血儿存活率。但选择性 FLOC 对技术及经

验的要求更高。由于目前的胎儿显像效果较差,在诊治过程中只有近 5% 可接近最佳视野,故 FLOC 术中一些小的交通血管很容易遗漏。最近 Ishiyama 等^[11]研制了一种新的荧光内镜,可以清楚的显示直径非常小的血管(2mm),并且对胎盘血管的显影也被证明是有意义的,这项技术有望将来用于 FLOC 中,提高 TTTS 手术成功率。

五、FLOC 围手术期并发症

1. 出血:术中如果损伤胎盘会引起大量出血,针尖划破胎盘胎儿面的血管也可引起较大的出血,导致羊水血染,妨碍观察。Andrade 等^[12]对 FLOC 治疗的 35 例 16~26 孕周的 TTTS 患者的研究表明,出血是 FLOC 最常见的并发症(12/35, 34%), 其中的 5 例因严重的出血导致了迟发的胎膜早破和双胎的死亡。随着 FLOC 经验的生长,并发出血的风险可望减少,同时,高新生儿存活率与良好的新生儿护理密切相关。

2. 早产胎膜早破:医源性早产胎膜早破是 FLOC 后常见并发症。胎膜早破可以引起一系列问题,如早产、羊水渗漏、胎膜炎甚至胎儿死亡等。修补胎膜是目前临床的研究方向。Papanna 等^[13]回顾性调查了 2006 年 10 月~2008 年 11 月在 TCFC 接受 FLOC 治疗后使用可吸收明胶海绵封闭胎儿镜通道的 TTTS 患者术后胎膜早破(PPROM)的发生率(34%), 结果表明该发生率与已经报道的未行羊膜封闭的 FLOC 后的 PPROM 发生率相似。应该行进一步的随机对照试验评估绒毛膜羊膜填封闭术的效果。

3. FOLC 后早期不慎的羊膜隔间隔瘘:FOLC 后的羊膜隔间隔瘘不同于治疗性羊膜造口的概念,其为 FLOC 后的严重并发症。Martinez 等^[14]对连续的 414 例经 FLOC 治疗的 TTTS 患者术后 1 周内羊膜间隔瘘的发生情况进行研究,结果表明其中 30 例(7.2%) 术后发生间隔瘘,而妊娠合并羊膜隔间隔瘘很大程度上增加了围生期的不利结局及羊膜带综合征(PABS)的发生。

4. 坏疽性损伤:FLOC 后供血儿发生严重的坏疽性损伤是一种 TTTS 罕见的并发症。Ballard 等^[15]报道了 1 例 20 岁严重 TTTS (Quintero III) 的孕妇经 FLOC 治疗后并发供血儿坏疽性损伤的病例。表明 FLOC 可能与供血儿严重坏疽性损伤有关。

5. 残留血管吻合:FLOC 后残留的吻合血管(RVC)对妊娠结局有不利的影响,如可导致 TTTS 复发,导致双胎贫血-红细胞增多症系列反应(TAPS)。

Chmait 等^[16]研究表明选择性 FLOC 后双胎均存活的 TTTS 患者 RVC 发病率小于 5%, 5 例 RVC 的病例中 1 例发生了 (TAPS), 而无 RVC 病例中无 TAPS 的发生 ($P = 0.005$)。

6. 胎儿宫内死亡: 孕期行任何治疗措施的 TTTS 围生病死率高达 80% ~ 100%, Muratore 等^[4]报道了连续的 163 例 TTTS 患者行 FLOC 后, 至少 1 胎存活率在 75% ~ 80%, 双胎均存活者为 63%。与目前大部分所报道的结果相似。并发现 FLOC 后胎儿的死亡 10% 发生在 FLOC 术后 48h 内, 90% 发生在术后 1 个月内, 受血儿比供血儿高 10% 的生存优势。Kontopoulos 等^[17]研究表明加快的大脑中动脉最大收缩速度 (MCA - PSV) 是 24h 内胎儿宫内死亡 (IUFD) 的危险因素。

7. 母源性并发症: 最常见的母源性并发症是先兆子痫、羊水渗漏、流产及胎盘早剥等。Korpraphong 等^[18]对 25 例 TTTS 患者的研究表明最常见的孕产妇发病率是先兆子痫 (6/25, 24%)。Peralta 等^[19]对 34 例 FLOC 治疗的 TTTS 患者研究结果显示 2 例 (2/34, 5.9%) 发生羊水渗漏入腹腔, 7 例 (7/34, 20.6%) 术后发生流产。另外因硫酸镁及 β 类交感神经药联合应用, 大量静脉输液, 特别是子宫肌层及胎膜破损以后, 可以激发血管内血管活性因子释放, 造成孕妇肺毛细血管通透性增加, 导致孕妇肺水肿。

六、FLOC 治疗 TTTS 的预后

近年来国外很多学者的研究结果均显示相对于其他治疗方式, FLOC 治疗的 TTTS 显著提高了至少 1 个胎儿的围生期存活率并且降低了远期神经系统损伤的发病率。Sago 等^[20]回顾性对列研究了连续的 181 例 < 26 孕周的 TTTS 患者, 结果出生后 28 天和 6 个月时至少 1 个婴儿存活率分别是 91.2% 和 90.1%, 6 个月月龄时主要的神经系统并发症发病率是 4.7%。与死亡显著有关的术前危险因素有: 作为供血儿 ($OR = 3.01, 95\% CI = 1.24 \sim 7.31, P = 0.015$)、供血儿脐动脉舒张末期 (EDV - UA) 的反流 ($OR = 11.78, 95\% CI: 3.05 \sim 45.55, P < 0.001$) 和缺失 ($OR = 3.95, 95\% CI: 1.66 \sim 9.43, P = 0.002$) 以及受血儿静脉导管的血流逆转 ($OR = 2.35, 95\% CI: 1.04 \sim 5.29, P = 0.040$)。Salomon 等^[21]对 120 例 TTTS 存活儿从 6 个月随访到 6 岁, 结果显示 FLOC 治疗的存活儿有较高的 ASQ 评分 ($P = 0.4$)。Lopriore 等^[22]研究表明经 FLOC 治疗的 TTTS 存活儿的神经系统发育损害与较大的手术孕周 ($OR = 1.30,$

95% $CI: 1.00 \sim 1.69, P = 0.05$)、较高的 Quintero 分期 (每高一分期 $OR = 3.55, 95\% CI: 1.07 \sim 11.82, P = 0.04$)、较小的分娩孕周 (每周 $OR = 1.39, 95\% CI: 1.06 \sim 1.81, P = 0.01$), 以及较低的出生体重 (每下降 100g $OR = 1.18, 95\% CI: 1.05 \sim 1.32, P < 0.01$) 等有关。在多变量分析中, 较小的分娩孕周是神经系统发育损害的惟一的独立危险因素 (每周 $OR = 1.33, 95\% CI: 1.05 \sim 1.67, P = 0.02$)。FLOC 在诊断和治疗上显著降低了胎儿病死率和长期的神经系统损害的发生。

越来越多的学者对 FLOC 后胎儿的预后评估进行研究。Hanaoka 等^[23]对 76 例行 FLOC 的双胎输血综合征患者进行研究, 其中成功的 72 例术前血 HCG 水平高于 100000U/ml, 且与 Quintero 分期无关, 术后血 HCG 水平逐渐降到 100000U/ml 以下, 并且在术后 2 周降到一半。故得出 TTTS 与母血中高的 HCG 水平有关, 成功的 FLOC 后血 HCG 水平将会下降, 母血 HCG 值可作为 TTTS 患者 FLOC 后预后的良好指标。

不同于以上, 有学者对 TTTS 宫内治疗后胎儿心血管的改变进行了研究, 并得出观察 FLOC 后胎儿心血管改变可为准确诊断和评估 TTTS 病情提供客观直接的依据, 并可用于宫内治疗的预后评价。如 Van Mieghem 等分析比较了 39 例 TTTS 患者 FLOC 治疗前后的心血管功能变化, 发现术后 48h 内, 受血儿右心室心肌做功指数 (MPI) 明显下降, 三尖瓣反流明显减少, 术后 4 周, 受血儿 MPI 恢复至正常水平; Ishii 等应用频谱多普勒计算比较了 41 例 TTTS 双胎的脐静脉血流量, 发现受血儿 (111.2ml/min) 明显高于供血儿 (44.8ml/min)。在 FLOC 后 24h, 受血儿血流量下降至 93.1ml/min。但此结论将来是否能代替旧的分期系统, 仍需临床上大量的研究去验证。

近年来随着促排卵药物及辅助生殖技术的发展, 多胎妊娠的发生率明显升高, TTTS 的发生率也相应增加。因单绒毛膜双胎妊娠在早期即有较高发生 TTTS 的风险, 因此早期诊断单绒毛膜双胎妊娠可为孕妇提供恰当的咨询和制定随访计划, 同时对早期预测及早期治疗 TTTS 有非常重要的意义。最近 2 项前瞻性研究表明在孕 14 周前诊断绒毛膜性对诊断单绒毛膜双胎妊娠是非常准确的 (敏感性 100%, 特异性 99%), 一些国外学者建议, 对确诊的单绒毛膜双胎妊娠应每 2 周进行 1 次超声扫描。同时胎儿颈部皮肤透明层厚度 (NT), 孕 15 ~ 17 周双胎间胎膜皱褶, 动脉 - 动脉吻合及脐带穿刺均可能成为早期妊娠的预

测方法。

目前由于我国社会经济、文化与技术的局限,关于 TTTS 诊断与治疗的报道远少于国外。但由于我国是人口大国,发生 TTTS 患者人数理论上远较其他国家多,故在我国进行 TTTS 知识的普及对于早期发现、早期治疗 TTTS 患者有重要意义,同时也对我胎儿宫内外科治疗的发展提出了更高的要求。

参考文献

- Feldstein VA, Machin GA, Albanese CT, *et al.* Twin – twin transfusion syndrome: the ‘select’ produdeue[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2000, 15;257 ~ 261
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, *et al.* Staging of twin – to – twin transfusion syndrome[J]. *J Perinatol*, 1999(19) :550 – 555
- 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 – 544
- Muratore CS, Carr SR, Lewi L, *et al.* Survival after laser surgery for twin – to – twin transfusion syndrome: when are they out of the woods? [J]. *J Pediatr Surg*, 2009, 44(1) :66 – 69
- Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, *et al.* Twin to twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation is there a role for fetoscopic laser surgery? [J]. *BJOG*, 2007, 114(6) :694 – 698
- 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: 136 – 144
- Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, *et al.* Stage – based outcomes of 682 consecutive cases of twin – twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the US fetus experience[J]. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar 14. [Epub ahead of print]
- Quintero RA, Chmait RH, Bornick PW, *et al.* Trocar – assisted selective laser photocoagulation of communicating vessels: a technique for the laser treatment of patients with twin – twin transfusion syndrome with inaccessible anterior placentas [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010, 23(4) :330 – 334
- Peralta CF, Ishikawa LE, Bennini JR, *et al.* Laser ablation of placental vessels for treatment of severe twin – twin transfusion syndrome – experience from an university center in Brazil[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010, 32(5) :214 – 221
- 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 – 16
- Ishiyama A, Kim K, Yamashita H, *et al.* New fluorescence endoscope for use in twin – twin transfusion syndrome: in vivo visualization of placental blood vessels[J]. *Med Eng Phys*, 2011, 33(3) :381 – 385
- Hernández – Andrade E, Guzmán – Huerta M, Benavides – Serralde JA, *et al.* Laser ablation of the placental vascular anastomoses for the treatment of twin – to – twin transfusion syndrome[J]. *Rev Invest Clin*, 2011, 63(1) :46 – 52
- Papanna R, Molina S, Moise KY, *et al.* Chorioamnion plugging and the risk of preterm premature rupture of membranes after laser surgery in twin – twin transfusion syndrome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, 35: 337 – 343
- Cruz – Martinez R, Van Mieghem T, Lewi L, *et al.* Incidence and clinical implications of early inadvertent septostomy after laser therapy for twin – twin transfusion syndrome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(4) :458 – 462
- Ballard HO, Shook L, KY Lai, *et al.* An embolic complication in a donor twin with severe twin – twin transfusion syndrome after fetoscopic intervention Embolic complication in a donor twin[J]. *Journal of Perinatology*, 2009, 29:250 – 251
- Chmait RH, Assaf SA, Benirschke K. Residual vascular communications in twin – twin transfusion syndrome treated with sequential laser surgery: frequency and clinical implications[J]. *Placenta*, 2010, 31(7) :611 – 614
- Kontopoulos EV, Quintero RA. Assessment of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery in twin – twin transfusion syndrome. Part I: preoperative assessment[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(1) :61. e1 – e5
- Korpraphong S, Tanawattanacharoen S. Outcome of pregnancies complicated by twin – twin transfusion syndrome in King Chulalongkorn Memorial Hospital[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(10) :1137 – 1144
- Peralta CF, Sbragia L, Corrêa – Silva EP, *et al.* Maternal complications following endoscopic surgeries in fetal Medicine[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010, 32(6) :260 – 266
- Sago H, Hayashi S, Saito M, *et al.* The outcome and prognostic factors of twin – twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery[J]. *Prenat Diagn*, 2010, 30(12 – 13) :1185 – 1191
- Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, *et al.* Long – term developmental follow – up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin – to – twin transfusion syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(5) :444. e1 – 7
- Lopriore E, Ortibus E, Acosta – Rojas R, *et al.* Risk factors for neurodevelopment impairment in twin – twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113:361 – 366
- Hanaoka M, Hayashi S, Horiya M, *et al.* The human chorionic gonadotropin and fetoscopic laser photocoagulation for twin – twin transfusion syndrome[J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2009, 34(1) :247

(收稿:2011 – 07 – 14)

(修回:2011 – 08 – 23)