

双胎妊娠抗早产临床预测及措施

陈静, 刘彩霞*

基金项目: 公益性行业科研专项(项目编号: 201402006)

作者单位: 110004 辽宁 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院产科

作者简介: 刘彩霞, 教授, 博士研究生导师, 现任中国医科大学附属盛京医院妇产科教研室主任、产科主任; 辽宁省母胎医学中心主任; 辽宁省产科疾病临床医学研究中心主任; 辽宁省产科临床医学创新协同联盟负责人; 辽宁省围产急救中心主任; 中华医学会辽宁省医学会妇产科学分会主任委员; 中国医师协会整合医学分会生殖医学专业委员会副主任委员; 中国医师协会妇产科分会母胎学组第一届委员会副主任委员; 中国妇幼保健协会高危妊娠管理专业委员会副主任委员; 中国优生科学协会胎儿临床分会副主任委员; 中国预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会第一届委员会副主任委员; 中国妇幼保健协会促进自然分娩专业专家委员会副主任委员; 中国医师协会辽宁省医师学会副会长; 中国遗传学会遗传咨询分会顾问; 首届辽宁名医, 辽宁省教学名师。承担省部级以上科研课题 30 余项, 科研经费 2000 余万元, 发表 SCI 及核心期刊论文共计 100 余篇。曾获辽宁省教学成果奖 3 项, 辽宁省科技进步 2 项。主编教材 12 部, 副主编教材 6 部, 参编教材 12 部, 试听教材 12 部。陈静, 毕业于中国医科大学, 博士, 副教授, 研究方向为早产及分娩发动的机制研究。

* 通讯作者, E-mail: liuex@sj-hospital.org

【关键词】 双胎; 早产; 孕激素; 宫颈长度; 宫颈环扎术

【中图分类号】R 714.21 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)11-015-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.11.04

早产是产科最常见的并发症, 发生概率高。关于单胎早产的预防与治疗均有相关研究及报道, 近年来随着辅助生殖技术的发展, 全世界双胎妊娠发生率都呈明显上升趋势^[1], 约占总妊娠数的 3%~4%, 而其早产发生率也呈上升趋势^[2]。有文献报道, 双胎妊娠中约 54% 孕妇在孕 37 周前分娩, 约 9% 早产发生在孕 32 周前^[3-4]。据行业科研专项统计, 我国 2016 年双胎早产的发生率达 59.72%。早产是影响新生儿结局的重要因素, 是导致双胎妊娠新生儿发病率和死亡率增高的主要原因之一。因此, 如何准确预测双胎早产, 并作出有效干预措施是产科近年研究的重点及热点之一。

1 双胎妊娠早产定义及分型

早产是指妊娠满 28 周至不足 37 周分娩者, 我国早产发生率为 5%~15%, 按照早产原因将双胎妊娠早产分为 3 类, 未足月胎膜早破 (preterm premature rupture of the membranes, PPRM) 早产, 自发性早产和治疗性早产^[5]。

美国报道治疗性早产占双胎妊娠的 58%~62%, 自发性早产占 30%~32%, 而 PPRM 占 8%~10%^[6-7], 且治疗性早产所占比例呈上升趋势^[8]。

2 双胎妊娠早产高危因素

2.1 宫腔压力大

这是造成自发性早产以及 PPRM 早产的首要原因。由于双胎的子宫体积增加, 子宫张力增大, 容易诱发宫缩或导致胎膜早破, 且双胎出现胎膜早破的时间可能较单胎胎膜早破提前, 因此胎膜早破是双胎早产的重要危险因素^[9], 一旦出现胎膜早破, 双胎进行保胎治疗的可能性小。

2.2 妊娠合并症及并发症

这是造成治疗性早产的主要原因。主要包括子痫前期、妊娠期合并糖尿病、妊娠期合并内外科疾病及妊娠期肝内胆汁淤积症等。一般认为, 由于双胎的生理特点, 双胎妊娠发生妊娠特有疾病, 即子痫前期和妊娠期

肝内胆汁淤积症的风险明显增加,且发生该类疾病进展的可能性增加,从而使医源性早产的发生明显高于单胎。国外研究报道提示,双胎妊娠中,妊娠期高血压疾病的发生率比单胎高3~4倍,且发病早、程度重、容易出现心肺并发症及子痫,由此而导致的医源性早产将明显增加^[10]。此外,双胎中妊娠期肝内胆汁淤积症的发生率是单胎的2倍,由此导致的胎儿窘迫及早产风险也明显增加^[11]。双胎妊娠发生妊娠期糖尿病的风险是单胎妊娠的2倍^[12]。Barahona等^[13]报道,妊娠期糖尿病是双胎妊娠晚期早产的危险因素。

此外,双胎早产的发生还与前置胎盘、瘢痕子宫密切相关,这两类因素对双胎早产的影响均明显高于单胎,由于双胎的胎盘总面积增加,其发生前置胎盘的几率较单胎增加,而前置胎盘是医源性早产的常见高危因素,对于双胎合并前置胎盘,为了减少产时产后出血对母儿带来的严重影响,多数将选择提前终止妊娠,从而导致早产的发生。而双胎子宫张力明显增加,使得双胎合并瘢痕子宫出现先兆破裂或子宫破裂的风险增加,医源性早产的发生概率也明显增加^[14]。

2.3 其他高危因素

既往早产史也是双胎妊娠孕妇早产的独立危险因素^[15]。另外,有研究表明,双胎早产的发生与绒毛膜性有关。单绒毛膜双羊膜囊(mono chorionic capsule double sheep capsule, MCDA)双胎通过胎盘间的动-静脉吻合支形成血液单向分流,导致胎儿双胎选择性生长受限(selective intrauterine growth restriction, sIUGR)或双胎输血综合征(twin transfusion syndrome, TTTS),更易造成治疗性早产。在MCDA双胎中,sIUGR是早产的一个重要原因^[16]。而TTTS,尤其是胎儿镜激光手术后的TTTS,早产主要与医源性的胎膜早破以及胎儿镜下消融血管的吻合数有关^[17]。目前普遍认为,无严重并发症的MCDA双胎终止妊娠时机宜选择孕36周^[18],很多研究显示MCDA的病例大多数在孕32~36⁺6周终止妊娠,因而能否降低由于MCDA而导致的治疗性早产也是目前研究的一个难题。

3 双胎妊娠早产的预测

对有早产高危因素的孕妇进行预测,可评估早产风险,及时做出有效处理。对于无症状的双胎妊娠,最好的预测方法是测量宫颈长度(cervical length, CL)和测试胎儿纤维连接蛋白(fetal fibronectin, fFN)^[19]。

3.1 测量宫颈长度

子宫颈的长度与自发性早产的风险显著相关。有研究指出,在妊娠20~24周,阴道CL测量<20mm或在<28周,<32周和<34周CL测量<25mm,能够很好的预测自发性早产。CL>25mm与28周前出生的2%

早产风险有关,怀孕至足月的概率为65%^[19]。可见,从CL着手预防双胎妊娠早产是有一定理论依据的。Conde-Aguedelo等^[20]系统回顾研究了经阴道超声测量CL预测双胎早产的发生风险,综合了3253例双胎孕妇结果,研究发现在无症状的孕妇中,于妊娠20~24孕周测量CL≤20mm可精确预测妊娠32~34周早产,且早产发生风险与CL相关,阳性概率比数值越大,预测的价值越高。这些研究表明,在孕中期对无症状孕妇行经阴道CL测量可用于预测自发性早产的发生。

3.2 测试胎儿纤维连接蛋白

fFN是一种糖蛋白,存在于羊膜及蜕膜组织中,妊娠22周后宫颈阴道分泌物中检测fFN阳性,可能预示绒毛膜及蜕膜层之间的破裂^[21]。宫颈阴道分泌物中fFN与CL相比可能是不准确的,然而,它有很高的阴性预测值。但近年来很多研究提示,无论双胎及单胎早产,均不推荐使用fFN进行预测。在一项回顾性研究中,Fuchs等^[19]提出在无症状的双胎妊娠早产预测中宫颈fFN已降低到中等精度,fFN结合CL的组合预测双胎早产是否比单独测量CL或fFN更准确,尚缺乏前瞻性研究的有力数据来评估。

4 双胎妊娠早产的预防

4.1 孕激素

孕激素对晚孕期早产的预防作用其实并不明确。有研究认为,孕激素通过抑制前列腺素刺激因子的生成及子宫收缩相关蛋白(如离子通道、催产素及前列腺素受体、质子泵)的表达来维持晚孕期子宫稳定状态^[22]。目前研究支持的用于预防早产的孕激素包括肌肉注射17 α -羟己酸孕酮酯,阴道使用孕酮凝胶和微粒化孕酮胶囊。有研究表明,肌肉注射17 α -羟己酸孕酮酯并不能降低多胎妊娠的早产发生率^[23],包括已发生宫颈缩短的双胎妊娠^[24],并且还会增加双胎妊娠新生儿不良结局发生率^[25]。

对于阴道使用的孕激素制剂,单从药物吸收方面来讲,阴道使用孕激素对早产的预防有别于肌肉注射17 α -羟己酸孕酮酯。但各项研究表明,对于无高危因素的双胎妊娠,阴道使用的孕激素同样不能降低其双胎妊娠的早产风险,但不同于17 α -羟己酸孕酮酯的是,阴道使用孕激素对胎儿及新生儿的发病率及病死率方面无明显不利影响。而且近年来多项研究^[26-27]肯定了阴道孕激素对宫颈缩短双胎妊娠孕妇的积极作用,即CL<25mm的双胎妊娠孕妇使用阴道孕激素可降低其围产儿不良结局的发生风险。对于宫颈缩短的双胎妊娠孕妇,2015年美国Uptodate推荐阴道使用孕激素^[28]。对于既往有早产史的双胎妊娠孕妇,有研究^[29]指出阴道孕酮胶囊并不能降低其早产率,2015年美国Uptodate建

议 17 α -羟己酸孕酮酯可应用于有早产史的双胎妊娠孕妇,但是,这种做法目前还存在争议^[28]。

4.2 宫颈环扎术

并没有有效证据表明多胎妊娠行环扎术是预防早产、降低围生儿死亡率或新生儿发病率的一种有效干预措施^[30]。但也有研究表明,妊娠 25 周前,双胎妊娠的孕妇出现无症状的宫颈口扩张,与期待治疗相比,紧急宫颈环扎术可以显著延长妊娠孕周及改善围产期结局^[31]。一项回顾性队列研究表明,在宫颈过短的双绒毛膜双胎妊娠中,宫颈环扎术治疗可减少早期早产(<32 周)的发生^[32]。Adams TM^[33]通过对 80 例双胎妊娠患者的研究得出的结论是双胎妊娠患者中 CL \leq 2.5 cm 时,宫颈环扎术没有降低<35 周的早产发生率;但是,和没有环扎的患者相比,CL \leq 1.5 cm 的宫颈环扎术能够明显降低<35 周的早产发生率。因此,宫颈环扎术是否对双胎早产有临床价值,仍需大量的随机对照研究来证实。

4.3 宫颈托

宫颈托在预防双胎早产方面也存在争议,2012 年 1 项随机对照研究结果表明,宫颈托可用于短宫颈单胎孕妇预防早产^[34]。近年,关于宫颈托在双胎妊娠早产中的预防价值进行了相关研究。Saccone G^[35]对 481 组伴有宫颈缩短的双胎妊娠病例进行系统回顾分析,认为宫颈托与预防双胎自发性早产没有关系,与保守治疗相比,宫颈托组分娩的平均孕周也无显著差异,进而得到的结论是对于宫颈缩短的 16~24 孕周的双胎患者,使用宫颈托并不能防止早产,也不能改善围产儿预后。但也有研究认为,宫颈托联合阴道孕酮对于宫颈缩短的双胎妊娠,可以延长妊娠孕周并减少新生儿不良结局的风险^[36]。临床上仍需要进行大规模随机试验,以验证这些研究结果。

4.4 保胎药物

保胎药物主要有钙离子通道阻断剂、 β -激动剂、缩宫素受体拮抗剂(阿托西班)等,这些药物用于预防单胎妊娠早产的研究较广泛,但这些药物对双胎妊娠早产预防的临床价值的研究较少。有研究指出保胎药可减少在 7 d 内分娩的风险,但并不能改善围产儿结局^[37]。因此,无论单胎还是多胎妊娠,保胎药都只是为了尽量延长孕周,以便使用皮质类固醇激素促进胎肺成熟。

4.5 限制母体活动

多年来,限制母体的活动已被广泛应用于预防早产。但是已有研究指出,卧床休息已显示出母体潜在的严重心理和生理不良反应。单因素效应的大荟萃分析提示没有发现卧床休息有利于保胎的证据,并得出结论,不应使用卧床休息作为常规预防单胎妊娠早产的手段^[38]。但最近的一项荟萃分析同时发现,卧床休息可提高多胎妊娠胎儿的生长发育,但对于无并发症双胎妇女,早产风险可能增加^[39]。

总之,降低双胎妊娠早产的风险,首先要认清其发生的高危因素,另外根据目前医疗水平,降低早产的发生率主要针对于自发性早产的预测及预防进行人为干预,期待更多的临床研究能够更加有效地预防双胎早产,进而改善新生儿的不良预后。

【参考文献】

- [1] SENTILHES L, OPPENHEIMER A, BOUHOURS A C, et al. Neonatal outcome of very preterm twins: policy of planned vaginal or cesarean delivery [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 213 (73): e1 - e7.
- [2] CASERTA D, BORDI G, STEGAGNO M, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014, 174 (1): 64 - 69.
- [3] BRICKER L. Optimal antenatal care for twin and triplet pregnancy: the evidence base [J]. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2014, 28 (2): 305 - 317.
- [4] MASHEER S, MAHEEN H, MUNIM S. Perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: an observational study from tertiary care hospital [J]. The Journal of Maternal - fetal & Neonatal Medicine, 2015, 28 (1): 23 - 25.
- [5] BLENCOWE H, COUSENS S, OESTERGAARD M Z, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications [J]. Lancet, 2012, 379 (9832): 2162 - 2172.
- [6] KOSIŃSKA - KACZYŃSKA K, SZYMUSIK I, KACZYŃSKI B, et al. Iatrogenic and spontaneous late preterm twins—which are at higher risk of neonatal complications? [J]. Ginekologia Polska, 2013, 84 (6): 430 - 435.
- [7] MENDEZ - FIGUEROA H, DAHLKE J D, VITERI O A, et al. Neonatal and infant outcomes in twin gestations with preterm premature rupture of membranes at 24 - 31 weeks of gestation [J]. Obstetrics and Gynecology, 2014, 124 (2 Pt 1): 323 - 331.
- [8] LISONKOVA S, HUTCHEON J A, JOSEPH K S. Temporal trends in neonatal outcomes following iatrogenic preterm delivery [J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2011, 11 (2): 39.
- [9] MALINOWSKI W. Premature rupture of membranes one fetus from a multiple pregnancy [J]. Ginekologia Polska, 2011, 82 (10): 775 - 780.
- [10] YE Chun, RUAN Yan, ZOU Li - ying, et al. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes [J]. PLOS One, 2014, 9 (6): e100180.
- [11] 乐杰. 妇产科学 [M]. 北京:人民卫生出版社,2013:121 - 123.
- [12] RAUH - HAIN J A, RANA S, TAMEZ H, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies [J]. The Journal of Maternal - fetal & Neonatal Medicine: the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, 2009, 22 (4): 293 - 299.
- [13] BARAHONA M J, SUCUNZA N, GARCIA - PATTERSON A, et

- al. Period of gestational diabetes mellitus diagnosis and maternal and fetal morbidity [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2005, 84 (7): 622 – 627.
- [14] DALTVEIT A K, TOLLÅNES M C, PIHLSTR M H, et al. Cesarean delivery and subsequent pregnancies [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2008, 111 (6): 1327 – 1334.
- [15] MICHALUK A, DIONNE M D, GAZDOVICH S, et al. Predicting preterm birth in twin pregnancy: was the previous birth preterm? A Canadian experience [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC*, 2013, 35 (9): 793 – 801.
- [16] GETAHUN D, ANANTH C V, OYELESE Yinka, et al. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes [J]. *The Journal of Maternal – fetal & Neonatal Medicine*, 2007, 20 (9): 669 – 675.
- [17] MALSHE A, SNOWISE S, MANN L K, et al. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin – twin transfusion syndrome: etiology and risk factors [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2017, 49 (5): 612 – 616.
- [18] LEE Chae – min, YANG S H, LEE S P, et al. Clinical factors affecting the timing of delivery in twin pregnancies [J]. *Obstetrics & Gynecology Science*, 2014, 57 (6): 436 – 441.
- [19] FUCHS F, SENAT M V. Multiple gestations and preterm birth [J]. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 21 (2): 113 – 120.
- [20] CONDE – AGUDELO A, ROMERO R, HASSAN S S, et al. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2010, 203 (2): 128.e1 – 128.12.
- [21] BERGHELLA V, HAYES E, VISINTINE J, et al. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008 (4): CD006843.
- [22] NORWITZ E R, CAUGHEY A B. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth [J]. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 2011, 4 (2): 60 – 72.
- [23] CARITIS S N, ROUSE D J, PEACEMAN A M, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha – hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2009, 113 (2 Pt 1): 285 – 292.
- [24] DURNWALD C P, MOMIROVA V, ROUSE D J, et al. Second trimester cervical length and risk of preterm birth in women with twin gestations treated with 17 – α hydroxyprogesterone caproate [J]. *The Journal of Maternal – fetal & Neonatal Medicine*, 2010, 23 (12): 1360 – 1364.
- [25] SCHUIT E, STOCK S, RODE L, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta – analysis [J]. *BJOG – An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015, 122 (1): 27 – 37.
- [26] SCHUIT E, STOCK S, RODE L, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta – analysis [J]. *BJOG – An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015, 122 (1): 27 – 37.
- [27] EL – REFAIE W, ABDELHAFEZ M S, BADAWY A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 293 (1): 61 – 67.
- [28] Errol RN, Charles JK, Vanessa AB, et al. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm [EB/OL]. (2015 – 01 – 20) [2016 – 01 – 01]. www.uptodate.com/content/.
- [29] KLEIN K, RODE L, NICOLAIDES K H, et al. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high – risk twin pregnancies; secondary analysis of a placebo – controlled randomized trial and meta – analysis [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2011, 38 (3): 281 – 287.
- [30] RAFAEL T J, BERGHELLA V, CERVICAL? STITCH A Z. For preventing preterm birth in multiple pregnancy [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 10 (9): CD009166.
- [31] Abbasi N, Barrett J, Melamed N. Outcomes following rescue cerclage in twin pregnancies [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 4:1 – 7.
- [32] HOULIHAN C, POON L C, CIARLO M, et al. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2016, 48 (6): 752 – 756.
- [33] Adams TM, Rafael TJ, Kunzier NB, et al. Does cervical cerclage decrease preterm birth in twin pregnancies with a short cervix? [J] *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 31 (8): 1092 – 1098.
- [34] GOYA M, PRATCORONA L, MERCED C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open – label randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9828): 1800 – 1806.
- [35] SACCONI G, CIARDULLI A, XODO S, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta – analysis [J]. *The Journal of Maternal – fetal & Neonatal Medicine*, 2017, 30 (24): 2918 – 2925.
- [36] FOX N S, GUPTA S, LAM – RACHLIN J, et al. Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2016, 127 (4): 625 – 630.
- [37] GYETVAI K, HANNAH M E, HODNETT E D, et al. Tocolytics for preterm labor: A systematic review [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 1999, 94 (5, 2, S): 869 – 877.
- [38] SOSA C, ALTHABE F, BELIZÁN J, et al. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth [M] // *The Cochrane Library*. John Wiley & sons, Ltd, 2001: CD003581.
- [39] Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (7): CD000110.