

非辅助生殖妊娠单绒毛膜双羊膜囊双胎发生先天性心脏病的风险研究

陈 春, 孙红岩, 张素娥, 李站锋, 易 琳, 袁誉容, 朱 琳, 黄智峰

基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”资助项目(编号:SZSM201612045)

作者单位: 518028 广东,深圳市妇幼保健院新生儿科

作者简介: 陈 春(1986-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:新生儿疾病的诊治。E-mail:516003363@qq.com

通讯作者: 黄智峰(1969-),女,医学硕士,副主任医师,研究方向:新生儿疾病的诊治。E-mail:sz1971hzhf@163.com

[摘要] **目的** 探讨非辅助生殖妊娠单绒毛膜双羊膜囊(MCDA)双胎发生先天性心脏病(CHD)的风险。**方法** 采用回顾性队列研究,纳入2014-01~2019-12深圳市妇幼保健院新生儿重症监护室收治的新生儿,其中单胎6 107例,双绒毛膜双羊膜囊(DCDA)双胎834例,MCDA双胎590例,MCDA双胎合并双胎输血综合征(TTTS)84例。比较分析四组的CHD发生率和相对危险度,以及四组CHD患者的发病类型。**结果** 单胎组、DCDA双胎组、MCDA双胎组及MCDA双胎合并TTTS组的CHD发生率分别为3.01%、2.88%、5.08%和21.43%,四组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 94.676, P = 0.000$)。以单胎组为参照,MCDA双胎组和MCDA双胎合并TTTS组发生CHD风险是单胎组的1.69倍和7.11倍;以DCDA双胎组为参照,MCDA双胎组和MCDA双胎合并TTTS组发生CHD风险是DCDA双胎组的1.77倍和7.45倍。单胎组CHD类型以室间隔缺损(39.67%)和其他类型CHD(35.33%)为主;DCDA双胎组以室间隔缺损为主(66.67%);MCDA双胎组和MCDA双胎合并TTTS组以其他类型CHD为主(46.67%,44.44%)。**结论** MCDA双胎,尤其是MCDA双胎合并TTTS发生CHD的风险较高,临床医师在对这类患儿诊疗时应注意CHD的发生。

[关键词] 双胎; 先天性心脏病; 风险

[中图分类号] R 725.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2020)11-1113-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.11.09

Study on the risk of congenital heart disease in non-assisted reproductive technology pregnancy with monochorionic diamniotic twins CHEN Chun, SUN Hong-yan, ZHANG Su-er, et al. Department of Neonatology, Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Guangdong 518028, China

[Abstract] **Objective** To investigate the risk of congenital heart disease(CHD) in non-assisted reproductive technology pregnancy with monochorionic diamniotic(MCDA) twins. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to include the neonates admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital from January 2014 to December 2019, including 6107 cases of single births, 834 cases of dichorionic diamniotic(DCDA) twins, 590 cases of MCDA twins and 84 cases of MCDA twins complicated with twin-to-twin transfusion syndrome(TTTS). The incidence and relative risk of CHD were compared among the four groups, as well as the disease types of CHD patients in the four groups. **Results** The incidence rates of CHD were 3.01%, 2.88%, 5.08%, and 21.43% in the singleton group, DCDA twins group, MCDA twins group and MCDA twins complicated with TTTS group, respectively. The difference was statistically significant among the four groups($\chi^2 = 94.676, P = 0.000$). When the singleton group was taken as reference, the risk of CHD in the MCDA twins group and the MCDA twins complicated with TTTS group was 1.69 and 7.11 times higher than that of the singleton group; when the DCDA twins group was taken as reference, the risk of CHD in the MCDA twins group and the MCDA twins complicated with TTTS group was 1.77 and 7.45 times higher than that in the DCDA twins group. The type of CHD in the singleton group was mainly ventricular septal defect(39.67%) and the other types of CHD(35.33%); the main type of CHD in the DCDA twins group was ventricular septal defect(66.67%); the MCDA twins group and the MCDA twins com-

plicated with TTTS group was the other types of CHD (46.67% , 44.44%). **Conclusion** MCDA twins , especially MCDA twins complicated with TTTS , have a higher risk of CHD. Clinicians should pay attention to the occurrence of CHD in the diagnosis and treatment of such children patients.

[Key words] Twins; Congenital heart disease(CHD); Risk

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是胚胎及胎儿时期心脏及其血管发育异常或在胚胎早期停止发育所致的出生缺陷疾病, 占新生儿畸形的首位, 也是新生儿死亡的重要原因; 其发病率在活产儿中为 6‰~10‰, 是人类出生缺陷发病率最高的疾病^[1]。国外有回顾性临床研究数据显示, CHD 在双胎中的发病率较单胎高 (1.7%~7.5% vs 1.8%~2%)^[2], 其中单合子双胎 CHD 的发生率远高于双合子双胎^[3]。也有研究提示辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 妊娠胎儿发生 CHD 风险增加^[4], 但是非 ART 妊娠双胎 CHD 的研究较少。本研究拟探讨非 ART 妊娠单绒毛膜双羊膜囊 (monochorionic diamniotic, MCDA) 双胎与双绒毛膜双羊膜囊 (dichorionic diamniotic, DCDA) 双胎发生 CHD 的风险。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性队列研究方法, 通过医院病历系统数据库收集患者的临床资料。纳入 2014-01~2019-12 深圳市妇幼保健院新生儿重症监护室收治的新生儿共 8 791 例, 排除 ART 妊娠新生儿及产前未产检及未行心脏彩超检查者, 最终纳入单胎 6 107 例, DCDA 双胎 834 例, MCDA 双胎 590 例, MCDA 双胎合并双胎输血综合征 (twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS) 84 例。

1.2 研究方法

1.2.1 产前和 (或) 新生儿科超声检查 采用 GE-VolusonE8 超声仪对胎儿和新生儿进行检查, 高分辨超声波扫查胎儿心脏标准切面, 包括四腔心切面、动脉流出道和大血管切面; 超声心动图扫查切面包括心尖四腔切面、大动脉长轴切面、大动脉短轴切面、三血管切面、上 (下) 腔静脉切面、主动脉 (动脉导管) 弓切面等。

1.2.2 TTTS 诊断^[5] 产前超声提示符合以下 2 项: (1) 单绒毛膜性双胎; (2) 双胎出现羊水量改变, 一胎羊水池最大深度 > 8 cm (20 周后 > 10 cm), 另一胎 < 2 cm。

1.2.3 绒毛膜性的鉴定^[6] 早孕期时通过 B 超明确双胎的绒毛膜性质。“λ”征诊断双绒毛膜双胎。“T”征诊断单绒毛膜双胎。

1.2.4 CHD 诊断^[11] 产前彩超提示存在 CHD 和 (或)

新生儿科住院期间行心脏彩超检查存在 CHD。CHD 诊断依据国际疾病分类 (International Classification of Diseases, ICD-10) 编码诊断标准。

1.3 统计学方法 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析, 计数资料采用频数 (百分率) [n (%)] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 并获得相对风险度 (relative risk, RR)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组 CHD 发生率比较 单胎组、DCDA 双胎组、MCDA 双胎组及 MCDA 双胎合并 TTTS 组的 CHD 发生率分别为 3.01%、2.88%、5.08% 和 21.43%, 四组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 94.676, P = 0.000$)。其中, MCDA 双胎合并 TTTS 组的 CHD 发生率显著高于单胎组、DCDA 双胎组、MCDA 双胎组 (P < 0.05); MCDA 双胎组的 CHD 发生率显著高于单胎组、DCDA 双胎组 (P < 0.05); 但单胎组与 DCDA 双胎组间 CHD 发生率比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 四组 CHD 发生率比较 [n (%)]

组 别	例数	CHD 发生率
单胎组	6107	184 (3.01)
DCDA 双胎组	834	24 (2.88)
MCDA 双胎组	590	30 (5.08) ^{ab}
MCDA 双胎伴 TTTS 组	84	18 (21.43) ^{abc}

注: 四组间比较, $\chi^2 = 94.676, P = 0.000$; 与单胎组比较, ^aP < 0.05; 与 DCDA 双胎组比较, ^bP < 0.05; 与 MCDA 双胎组比较, ^cP < 0.05

2.2 MCDA 双胎、MCDA 双胎合并 TTTS、单胎及 DCDA 双胎发生 CHD 的相对风险情况 以单胎组为参照, MCDA 双胎组发生 CHD 风险是单胎组的 1.69 倍 (RR = 1.69, 95% CI: 1.15~2.48, P = 0.008), MCDA 双胎合并 TTTS 组发生 CHD 风险是单胎组的 7.11 倍 (RR = 7.11, 95% CI: 4.38~11.54, P = 0.000)。以 DCDA 双胎组为参照, MCDA 双胎组发生 CHD 风险是 DCDA 双胎组的 1.77 倍 (RR = 1.77, 95% CI: 1.03~3.02, P = 0.038), MCDA 双胎合并 TTTS 组发生 CHD 风险是 DCDA 双胎组的 7.45 倍 (RR = 7.45, 95% CI: 4.04~13.72, P = 0.000)。

2.3 四组发生 CHD 类型情况 单胎组发生 CHD 184 例, CHD 类型以室间隔缺损和其他类型 CHD 为

主;DCDA 双胎组发生 CHD 24 例,CHD 类型以室间隔缺损为主;MCDA 双胎组发生 CHD 30 例,CHD 类型以其他类型 CHD 为主;MCDA 双胎合并 TTTS 组发生 CHD 18 例,CHD 类型以室间隔缺损和其他类型 CHD 为主。见表 2。

表 2 四组发生 CHD 类型情况[n(%)]					
组 别	例数	室间隔缺损	复杂性 CHD	法洛四联症	其他类型 CHD
单胎组	184	73(39.67)	23(12.50)	23(12.50)	65(35.33)
DCDA 双胎组	24	16(66.67)	4(16.67)	2(8.33)	2(8.33)
MCDA 双胎组	30	7(23.33)	7(23.33)	2(6.67)	14(46.67)
MCDA 双胎合并 TTTS 组	18	6(33.33)	4(22.22)	0(0.00)	8(44.44)

注:其他类型 CHD 包括肺动脉瓣狭窄、右心室发育不良、主动脉弓缩窄、左冠状动脉右室瘘、完全型肺静脉异位引流等

3 讨论

3.1 由于高龄产妇的增加与 ART 的广泛应用,双胎出生率在过去几十年中有所增加^[7]。2007 年 Bahtiyar 等^[8]对四项研究进行系统回顾和荟萃分析显示,与单胎相比,MCDA 双胎发生 CHD 风险增加了 9 倍。另外,Best 和 Rankin^[9]回顾性分析了 1998 ~ 2010 年的 411 285 例胎儿的资料,发现 MCDA 双胎发生 CHD 风险是单胎的 2.72 倍,MCDA 双胎发生 CHD 风险较 DCDA 双胎更高($RR = 1.82, 95\% CI: 1.29 \sim 2.57$)。2019 年的一项 Meta 分析^[10]也指出,MCDA 双胎发生 CHD 的风险是单胎的 6.3 倍,MCDA 双胎合并 TTTS 胎儿发生 CHD 的风险是单胎的 12.4 倍。但上述文献均未提及结果是否受到了 ART 妊娠的影响。2018 年一项 Meta 分析^[4]提示,ART 妊娠会增加胎儿发生 CHD 的风险($OR = 1.45, 95\% CI: 1.20 \sim 1.76$)。鉴此,本研究排除了 ART 妊娠新生儿,结果提示,与 DCDA 双胎相比,MCDA 双胎及 MCDA 双胎合并 TTTS 均有更高的 CHD 发生风险。但是,本研究未能收集到死产儿数据,只纳入了重症监护病房收治的新生儿进行分析。

3.2 CHD 的病因研究越来越多,认为其发生可能是受遗传因素与血流动力学起源的双重影响所致。目前对于双胎 CHD 风险增加的原因并不明确,MCDA 双胎合并 TTTS 可能是其重要原因^[11]。另外有学者^[12]认为 MCDA 双胎之间的胎盘血管吻合可能会导致胎儿心脏发育过程中的血流动力学紊乱,从而增加 CHD 的发生风险。关于双胎间的 CHD 表型不一致的情况,其确切的机制尚不清楚,可能是内细胞团的不均等分,从而导致了部分发育不一致,造成心血管异常^[13]。有研究^[14]表明,即使两个胎儿有相似的遗

传背景,胚胎发生过程中发生的表观遗传效应可能是导致单合子单绒毛膜双胎表型不一致的重要原因。此外,脐带插入异常和单绒胎盘可能也是发生 CHD 的原因^[15]。本研究未能收集关于合子分类的数据,考虑到几乎所有的 MCDA 双胎为单合子,而大多数(~ 90%)DCDA 双胞胎是双合子,绒毛膜性也可代替合子性状进行分析^[12]。

3.3 Marek 等^[16]回顾性调查了 1986 ~ 2006 年 9 475 例胎儿及新生儿心脏超声检查,在其中发生 CHD 的 1 604 例中,以室间隔缺损最为多见,占 41.6%,其他依次为左心发育不良(3.9%)、房室间隔缺损(3.9%)和右室双出口(1.1%)。据报道^[9,17,18],单绒毛膜双胎心脏畸形多为复杂性畸形,并且预后不良。国内中山大学附属第一医院的学者收集了 2013-01 ~ 2017-06 的双胎妊娠临床资料进行分析,结果提示对于双胎妊娠,尤其是单绒毛膜双胎之一胎的 CHD,以无心畸形最多,占 25.3%;其次为室间隔缺损或房室间隔缺损,占 22.8%;再次为肺动脉狭窄或闭锁(13.9%)和法洛四联症(8.9%)^[19]。

综上所述,与单胎及 DCDA 双胎比较,MCDA 双胎发生 CHD 风险增加,尤其是对于 MCDA 双胎合并 TTTS 者,其发生 CHD 风险上升更为显著,且这种风险在非 ART 妊娠中仍然存在。提示对于 MCDA 双胎患儿,特别是 MCDA 双胎合并 TTTS 患儿,临床医师在诊疗时需注意 CHD 的发生。

参考文献

1 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].北京:人民卫生出版社,2010:524-525.

2 Springer S, Mlczech E, Krampl-Bettelheim E, et al. Congenital heart disease in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome[J]. Prenat Diagn,2014,34(10):994-999.

3 Hajdu J, Beke A, Marton T, et al. Congenital heart diseases in twin pregnancies[J]. Fetal Diagn Ther,2006,21(2):198-203.

4 Giorgione V,Parazzini F,Fesslova V,et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018,51(1):33-42.

5 谢 幸,孔北华,段 涛.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2018:144.

6 Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, et al. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation[J]. BJOG, 2002,109(2):182-186.

7 Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009[J]. NCHS Data Brief, 2012,80:1-8.

8 Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, et al. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic

- literature review[J]. J Ultrasound Med, 2007,26(11):1491-1498.
- 9 Best KE, Rankin J. Increased risk of congenital heart disease in twins in the North of England between 1998 and 2010[J]. Heart, 2015, 101(22):1807-1812.
- 10 Gijtenbeek M, Shirzada MR, Ten Harkel ADJ, et al. Congenital heart defects in monochorionic twins: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Clin Med, 2019,8(6):902.
- 11 Pharoah PO. Causal hypothesis for some congenital anomalies[J]. Twin Res Hum Genet,2005,8(6):543-550.
- 12 Manning N,Archer N. A study to determine the incidence of structural congenital heart disease in monochorionic twins[J]. Prenat Diagn, 2006,26(11):1062-1064.
- 13 Hidaka N, Tsukimori K, Chiba Y, et al. Monochorionic twins in which at least one fetus has a congenital heart disease with or without twin-twin transfusion syndrome[J]. J Perinat Med, 2007,35(5): 425-430.
- 14 Yamazawa K,Kagami M,Fukami M,et al. Monozygotic female twins discordant for Silver-Russell syndrome and hypomethylation of the H19-DMR[J]. J Hum Genet,2008,53(10):950-955.
- 15 Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC, et al. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins[J]. Nat Genet, 2009,41(2): 240-245.
- 16 Marek J,Tomek V,Skovrúnek J,et al. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience[J]. Heart, 2011,97(2):124-130.
- 17 West CR, Adi Y, Pharoah PO. Fetal and infant death in mono- and dizygotic twins in England and Wales 1982-91[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999,80(3):F217-F220.
- 18 Gedikbasi A, Akyol A, Yildirim G,et al. Twin pregnancies complicated by a single malformed fetus: chorionicity, outcome and management[J]. Twin Res Hum Genet, 2010,13(5):501-507.
- 19 黄林环,张 易,林少宾,等.单绒毛膜双羊膜囊双胎之一胎先天性心脏病的产前诊断[J].中华产科急救电子杂志,2019,8(1):38-44.
- [收稿日期 2020-06-11][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

陈 春,孙红岩,张素娥,等.非辅助生殖妊娠单绒毛膜双羊膜囊双胎发生先天性心脏病的风险研究[J].中国临床新医学,2020,13(11): 1113-1116.

课题研究·论著

带线锚钉紧缩髌骨内侧韧带联合外侧成形松解治疗髌股关节炎疗效观察

张中兴, 杨小龙

基金项目: 广西卫健委科研课题(编号:Z20170018)

作者单位: 545007 柳州,广西医科大学附属柳铁中心医院关节骨病科

作者简介: 张中兴(1981-),男,研究生班毕业,医学学士,副主任医师,副教授,研究方向:关节、运动医学。E-mail:17044120@qq.com

【摘要】 目的 观察带线锚钉紧缩髌骨内侧韧带联合外侧成形松解治疗髌股关节炎的疗效。**方法** 选择2015-01~2019-02广西医科大学附属柳铁中心医院收治的髌股关节炎患者37例,均采用带线锚钉紧缩髌骨内侧韧带联合外侧成形松解治疗,比较患者术前与术后1年的Lysholm评分、膝关节损伤和骨关节炎结果评分(KOOS)、髌股外侧角(LPFA)和髌股适合角(PFCA)。**结果** 所有患者在随访期间无并发症发生。术后1年,患者Lysholm评分、KOOS和LPFA均较术前显著提高($P<0.05$),PFCA较术前显著降低($P<0.05$)。**结论** 带线锚钉紧缩髌骨内侧韧带联合外侧成形松解治疗髌股关节炎操作简单,效果满意,值得临床推广应用。

【关键词】 髌股关节炎; 外侧支持带松解; 锚钉; 髌骨内侧韧带

【中图分类号】 R 684.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2020)11-1116-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.11.10

Clinical observation on the treatment of patellofemoral osteoarthritis by tightening medial patellar ligament with suture anchor and lateral patellar retinaculum release ZHANG Zhong-xing, YANG Xiao-long. Department of Joint Orthopedics, Liuzhou Municipal Liutie Central Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Liuzhou 545007, China

【Abstract】 Objective To observe the curative effect of tightening medial patellar ligament with suture anchor