

DOI: 10.19538/j.fk2021100111

美国妇产科医师学会《多胎妊娠指南(2021版)》 要点解读

赵建林, 石海君, 漆洪波

关键词: 美国妇产科医师学会; 多胎妊娠; 指南; 解读

Keywords: ACOG; multifetal gestations; guideline; interpretation

中图分类号: R714.23 文献标志码: A

多胎妊娠包括双胎、三胎和高序多胎妊娠。过去几十年全球多胎妊娠率显著上升, 主要原因为孕产妇高龄化和辅助生殖技术的推广^[1]。同时, 随着我国高龄孕妇及辅助生殖技术应用的增多, 我国双胎妊娠尤其是多胎妊娠的比例也在逐渐增加。多胎妊娠的围产期并发症和合并症较单胎明显升高, 如胎儿畸形、子痫前期、妊娠期糖尿病(GDM)等, 其中最常见也最值得关注的并发症是早产和早产儿发病及死亡。2021年美国妇产科医师学会(ACOG)发

布了关于多胎妊娠的231号临床指南, 以代替2016年发布的169号指南, 新指南对有些内容做了调整、补充和更新。本文就该新指南要点进行解读。

1 背景

1.1 胎儿及新生儿的发病率和死亡率 多胎妊娠增加胎儿及新生儿发病率和死亡率(表1)。

表1 多胎妊娠发病与死亡情况

多胎妊娠	平均出生体重 (g)	平均孕周 (周)	<34孕周占比 (%)	<37孕周占比 (%)	脑瘫发生率 (每千个活产)	新生儿死亡率 (每千个活产)
单胎	3285	38.5	2.1	8.2	1.6	5.4
双胎	2345	35.0	19.5	60.3	7	23.6
三胎	1680	31.7	63.1	98.3	28	52.5
四胎	1419	30.3	82.6	97.4	-	96.3

解读:多胎妊娠早产的风险是单胎妊娠的6倍, 32孕周前早产的风险是单胎妊娠的13倍^[2]。多胎妊娠死胎风险增加了约5倍, 新生儿死亡风险增加了7倍^[3]。多胎妊娠新生儿和婴儿近、远期并发症风险也增加。小于32孕周的早产双胎发生脑室出血和室周白质软化的风险是同孕周单胎早产儿的2倍^[4]。这在一定程度上阐明了多胎妊娠脑瘫风险升高的原因。多胎妊娠的医疗费用(包括产前及新生儿期)也显著增加, 主要的原因就是早产^[5]。由此可见, 多

胎妊娠最值得关注的并发症是早产以及早产儿发病与死亡。

1.2 绒毛膜性 孕早期或中孕早期确定绒毛膜性对于多胎妊娠相当重要。

解读:超声确定多胎妊娠的绒毛膜性具有很重要的临床价值。与多绒毛膜囊多胎相比, 单绒毛膜囊多胎并发症的风险升高, 胎儿及新生儿发病率和死亡率更高^[6]。

1.3 孕产妇的发病率和病死率 多胎妊娠母体并发症比单胎更常见, 主要包括妊娠剧吐、GDM、高血压、贫血、出血、剖宫产和产后抑郁。

解读:多胎妊娠高血压风险与胎儿数目呈正比, 因此, 指南建议低剂量阿司匹林(81mg/d)预防, 起始孕周为12~28周(理想孕周在16周前), 持续至分娩^[7], 高序多胎妊娠

基金项目: 国家自然科学基金重点国际(地区)合作研究项目(81520108013)

作者单位: 重庆医科大学附属第一医院产科 重庆市胎儿医学中心, 重庆 400016

通讯作者: 漆洪波, 电子信箱: qihongbo728@163.com

更易出现不典型的子痫前期。即使未行辅助生殖技术(ART),多胎妊娠发生率随孕妇年龄增加也会升高,但高龄也导致相应的产科并发症明显增加^[2]。

1.4 辅助生殖技术 ART的推广造成了多胎妊娠发生率的显著升高。

解读:对多胎妊娠影响最明显的ART技术主要是体外受精和促排卵。2017年的数据显示,25.5%的ART妊娠是双胎,0.9%的是高序多胎^[8]。但是,近年来,高序多胎出生率已经开始下降。

1.5 多胎减胎和选择性减胎 多胎减胎降低了子痫前期、早产及其他新生儿和产科并发症发生率。选择性减胎多是减灭多胎妊娠中的异常胎儿,手术风险高于多胎减胎。

解读:一项荟萃分析数据表明,双胎减为单胎可降低早产风险,同时可增加出生体重^[9]。选择性减胎手术的风险高于多胎减胎,主要是因为选择性减胎孕周较晚。高序多胎妊娠选择性减胎较双胎选择性减胎的妊娠丢失率要高;但尽管有较高的妊娠丢失率,减胎后的孕周却会延长^[10]。

2 临床注意事项与推荐

2.1 绒毛膜性的确定 超声通过一些特征确定绒毛膜性,总的准确率可以达到95%。

解读:超声可确定胎儿数量、估计孕周、确定绒毛膜性和羊膜性。如超声能清楚分辨出两个胎盘或不同胎儿性别,可确定为双绒双胎。如为一个胎盘,鉴别绒毛膜性最好的超声特征是双胎征(也称lambda或delta征),如识别出该征象提示为双绒双胎。

2.2 辅助检查预测早产 无论有无早产症状,辅助检查的预测价值均很低。

解读:辅助检查主要包括经阴道超声测量子宫颈长度、指诊、胎儿纤连蛋白(fFN)检测和家中子宫监测。对于无早产症状的多胎妊娠孕妇,这些检查并不能预测自发性早产,因此指南也不推荐应用于无症状孕妇中^[11]。而在有早产症状的孕妇中,子宫颈长度和fFN检查的阳性预测价值也很低,尽管一些观察性研究认为这两项检查对于有早产症状的单胎可降低不必要的资源消耗,但无论是单胎还是多胎妊娠,均没有相应的随机对照试验(RCT)研究证实^[12]。

2.3 常规预防措施是否可延长孕周 常规预防干预措施(包括子宫颈环扎术、住院、卧床、宫缩抑制剂以及子宫托)并不能降低早产儿发病率与死亡率。因此,不应因多胎妊娠就采取上述方法。

解读:(1)预防性子宫颈环扎术。对于无子宫颈功能不全病史的双胎和三胎妊娠行预防性子宫颈环扎术未显示有价值^[13]。(2)常规住院和卧床休息。虽然住院与卧床通常推荐用于多胎妊娠,但是Cochrane的研究表明,对无并发症的双胎妊娠,常规住院和卧床没有意义,因此不推荐

卧床,同时长期卧床也会增加栓塞和退行性疾病的风险^[14]。(3)预防性使用宫缩抑制剂。预防性使用宫缩抑制剂没有任何作用,同时还会增加肺水肿以及母胎心脏负担风险和GDM的发生^[15]。长期使用 β 受体激动剂极少数情况下会增加孕妇心血管事件甚至死亡风险。所以根据现有证据,指南不推荐预防性使用。(4)子宫托。目前还没有高质量的证据表明,预防性使用子宫托可以降低自发性早产或围产期的发病率^[16]。因此,指南不建议在多胎妊娠中预防性使用子宫托。

2.4 孕酮是否可降低早产风险 孕酮治疗不能降低未经选择的双胎或三胎妊娠自然早产的发生率,因此不建议使用^[17]。

2.5 早产的处理方法

2.5.1 宫缩抑制剂 宫缩抑制剂能短期延长妊娠时间,以赢得促肺成熟时间并完成上级医疗中心转运。

解读:总体证据表明,短期抑制宫缩,钙离子拮抗剂或非甾体抗炎药应作为一线药物。推荐对急性早产的多胎妊娠使用短疗程宫缩抑制(48h)以赢得促肺成熟时间。

2.5.2 激素 对妊娠24~34周有分娩风险的多胎妊娠孕妇推荐使用激素。

解读:单胎数据表明,激素的使用能降低早产儿死亡、呼吸窘迫、室周出血以及坏死性小肠炎风险^[18]。虽然对多胎妊娠使用效果需要进一步研究,但是基于单胎妊娠的数据,美国国立卫生研究院(NIH)建议无论胎儿数量,除非存在禁忌证,否则应对所有在妊娠24~34周且在7d内有分娩风险的孕妇使用激素。指南不建议重复疗程,但对于不到34周且在未7d内可能早产者可考虑给予1个重复疗程,间隔时间应超过14d。如果临床情况允许,抢救疗程激素可在前一剂量的7d内使用。

2.5.3 硫酸镁用于脑保护 建议使用硫酸镁作为常规早产药物预防。

解读:尽管一些大型研究并未证实硫酸镁对于综合结局有改善,但一些荟萃分析认为硫酸镁的使用可降低脑瘫发生风险^[19]。目前证据表明,无论胎儿数目如何,对于32周前早产者使用硫酸镁可降低早产儿脑瘫风险与严重程度。

2.6 产前染色体异常筛查 所有多胎妊娠无论年龄均应常规筛查染色体异常。

解读:目前没有方法能使双胎妊娠血清学筛查像单胎那样准确,并且由于没有对三胎及高序多胎妊娠的血清学筛查数据,导致多胎妊娠的筛查及诊断还很复杂。一般来说,单卵双胎的遗传信息是一样的,对于双卵双胎,筛查阳性意味着至少1个胎儿的染色体异常风险升高。早孕期,四联、序贯或整合筛查是双胎妊娠筛查的一个选择,尽管目前很少有前瞻性研究证实其筛查效能^[20]。

颈项透明层厚度(NT)测量直接评估单个胎儿,其标准及截断值与单胎相同。虽然关于NT测量用于三胎妊娠筛

查的研究有限,但是基于目前研究表明,NT测量结合年龄可以预测21-三体综合征和18-三体综合征^[21];而在另外一项研究中,NT超过第95百分位能预测38%的双胎输血综合征(TTTS)^[22]。

指南推荐cfDNA用于双胎妊娠筛查。总的来说,在双胎妊娠中使用cfDNA对21-三体综合征的检出率是满意的,但由于病例数较少,目前还不能判断对18和13-三体综合征的检出率。

2.7 产前胎儿染色体异常诊断 有意愿明确遗传学诊断的多胎妊娠孕妇可进行羊膜腔穿刺术和绒毛取样。

解读:两种取样技术相关的妊娠丢失率相似,略高于单胎取样。对于单绒毛膜双胎(单绒双胎)较为复杂,因单绒双胎核型不一致的可能性较低,患者一般选择只取样一个胎儿。遗传学诊断明确后,后续选择包括放弃全部胎儿、对异常胎儿选择性减胎以及不进行任何干预继续妊娠。

2.8 多胎生长不一致 生长受限合并生长不一致可能是不良围产结局的危险因素。

解读:多胎妊娠的胎儿生长不一致,通常定义为大、小胎儿之间体重估计相差20%。对于不合并结构异常、非整倍体、感染、羊水过少或胎儿生长受限(FGR)的生长不一致多胎,是否增加不良结局的发生存在争议,但是至少有1个胎儿存在FGR的多胎妊娠新生儿发病率上升^[23]。

2.9 一胎胎死宫内的管理 多胎妊娠中一胎胎死宫内,应针对孕妇制定个体化的诊疗方案。

解读:早孕期相当数量的多胎妊娠会出现自发减胎,发生率随着孕囊数量的增加而升高,同时绒毛膜性也会影响妊娠丢失率,单绒毛膜较双绒毛膜妊娠死胎率升高。妊娠14周后,如果一胎死亡,存活胎儿可能发生继发性死亡或者神经系统受损,其中单绒妊娠的风险更高。

2.10 双绒毛膜妊娠产前监护 无并发症双绒毛膜双胎(双绒双胎)进行监护的最佳孕周尚不清楚。但指南建议在妊娠36⁺⁰周开始每周进行。如果合并有母胎并发症,产前监护和分娩时机应个体化。

解读:确定绒毛膜性后,18~22孕周可进行胎儿解剖结构、羊水、胎盘以及生长评估。对于无并发症双绒双胎可每4周超声检查1次。全球产科网络(GONet)合作组织最近的一项研究提供了妊娠34周后继续期待双胎的每周死胎数据(表2)。可见随胎龄增加,双胎死胎风险增加,单绒的死产风险显著高于双绒双胎^[24]。

2.11 单绒多胎并发症的管理 单绒多胎妊娠易出现的并发症主要包括TTTS、双胎贫血-红细胞增多序列征(TAPS)、胎儿畸形及死胎。指南建议从16孕周开始每2周进行1次超声检查。

解读:单绒妊娠胎儿先天性心脏畸形风险增加,建议在18~22孕周进行心脏超声检查。超声诊断TTTS标准是单绒双胎合并羊水过多或少序列,并且排除其他情况。诊断

为TTTS后,预后主要取决于孕周和严重程度。根据Quintero分期,干预方法包括:交通支激光凝固、羊水减量或选择性减胎,需由有经验的临床医生进行咨询和管理。由于单绒双胎的死胎风险较高以及潜在的严重临床后果,通常建议在妊娠32⁺⁰周开始产前监护。

表2 基于孕周分层和绒毛膜性的死胎风险(/1000)

孕周(周)	双绒死胎率	单绒死胎率
34 ⁺⁰ ~34 ⁺⁶	-	0.9
35 ⁺⁰ ~35 ⁺⁶	0.8	2.8
36 ⁺⁰ ~36 ⁺⁶	1.5	4.5
37 ⁺⁰ ~37 ⁺⁶	3.4	9.6
38 ⁺⁰ ~38 ⁺⁶	10.6	-

2.12 单羊膜囊双胎(单羊双胎) 单绒单羊双胎产前监护应个体化,同时建议在具备条件和经验的医院就诊。

解读:尽管一些医生建议24~28孕周住院管理,32~34孕周分娩,但其最佳治疗方案仍不确定。

2.13 罕见并发症 主要包括无心双胎和连体双胎,其均需要由母胎医学专家综合评估并进行管理。

解读:无心双胎是单绒双胎所特有的一种并发症,大约占单绒的1%,其特征是一胎儿缺乏正常发育的心脏和头部,正常胎儿(泵血儿)持续高输出量状态并继发心衰,导致大约50%的新生儿/胎儿死亡。连体双胎是一种罕见的异常。一旦确诊,应全面评估共享解剖结构以指导管理和确定预后。

2.14 多胎妊娠的分娩孕周和分娩方式 基于目前研究结果,指南给出了多胎妊娠最佳分娩孕周。分娩方式基于双胎类型、胎先露、孕周和临床医生经验。

解读:由于没有大样本随机对照试验数据证实最佳分娩孕周,因此基于目前研究结果,对于无并发症双胎,指南给出如下分娩时机^[25]:双绒双羊38⁺⁰~38⁺⁶孕周;单绒双羊34⁺⁰~37⁺⁶孕周;单绒单羊32⁺⁰~34⁺⁶孕周。

除了单羊双胎,其余双胎本身并不是剖宫产指征。对于第一胎先露为头位的双羊双胎,在不考虑第二胎儿先露情况,阴道分娩是可行的,前提是产科医生具备处理第二胎儿非头位的经验。高序多胎的最佳分娩方式尚不清楚,小型观察性研究表明,无并发症三胎头胎为头先露的孕妇采取阴道分娩和直接计划性剖宫产有相近的围产结局。因此,在有多胎阴道分娩经验的医生在场时,可以考虑阴道分娩。既往有过1次剖宫产的双胎妊娠也是阴道分娩的适应证。多胎妊娠增加宫缩乏力、产后出血和紧急子宫切除术风险。椎管麻醉有利于阴道手术产、内外倒转和臀位牵引^[26-27]。

3 推荐和总结

多胎妊娠指南2021版推荐和总结见表3。

表3 多胎妊娠指南 2021 版推荐和总结

证据等级	建议和结论
基于良好和一致的 科学证据 (A 级)	(1)多胎妊娠预防性使用任何宫缩抑制剂都没有作用,包括延长使用β受体激动剂 (2)孕酮治疗不能降低未经选择的双胎或三胎妊娠自然早产的发生率,因此不建议使用 (3)单绒双胎建议从 16 孕周开始,每 2 周进行 1 次超声,以监测双胎输血综合征
基于有限或不一致的 科学证据 (B 级)	(1)三胎减为双胎,与继续三胎妊娠相比,前者妊娠丢失、产前并发症、早产、低出生体重儿、剖宫产和新生儿死亡的发生率下降,发生率与自然受孕的双胎妊娠相似 (2)绒毛膜性应尽可能早地识别,超声确定绒毛膜性的最佳时机是早孕期或孕中期早期 (3)常规预防早产措施,包括宫颈环扎、住院治疗、卧床休息、宫缩抑制剂和子宫颈托尚未被证实可降低早产儿发病率或病死率,因此不应仅因为多胎妊娠而使用 (4)除非有禁忌证,否则应对所有 7 d 内有分娩风险且孕周在 24~34 孕周的孕妇给予 1 个疗程产前糖皮质激素治疗,无论胎儿数量 (5)如果早产发生在 32 孕周前,硫酸镁可降低存活婴儿脑瘫的严重程度和风险,无论胎儿数目 (6)曾有过 1 次子宫下段横切口剖宫产的双胎,只要条件合适,也可考虑剖宫产后阴道试产
基于共识和专家 意见 (C 级)	(1)所有多胎妊娠,无论年龄,均应常规筛查胎儿染色体异常 (2)对无并发症双绒双胎进行监护的最佳孕周尚不清楚。但是,可考虑在妊娠 36 ⁺⁰ 周开始每周进行产前监护 (3)双胎妊娠合并母体或胎儿疾病如胎儿生长受限,产前胎儿监护应个体化,并基于诊断和孕周考虑,如存在异常则考虑分娩 (4)无并发症单绒单羊双胎可在妊娠 32 ⁺⁰ ~34 ⁺⁰ 周分娩 (5)单羊双胎妊娠应选择剖宫产分娩,以避免阴道产第二个胎儿在未娩出前发生脐带并发症 (6)妊娠 32 ⁺⁰ 周以上的双羊双胎,无论第二个胎儿先露如何,只要第一个胎儿为头先露,均可考虑阴道分娩,前提是需要有能处理第二个胎儿为非头先露经验的产科医生 (7)对多胎妊娠孕妇进行椎管麻醉镇痛有助于阴道手术产、内外倒转术和臀位牵引术的实施

参 考 文 献

[1] Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births [J]. *Semin Perinatol*, 2002, 26(4): 239-249.

[2] Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2009. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics* [J]. *National Vital Statistics System*, 2011, 60(1): 1-70.

[3] Scher AI, Petterson B, Blair E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study [J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(5): 671-681.

[4] Rettwitz-Volk W, Tran TM, Veldman A. Cerebral morbidity in preterm twins [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003, 13(4): 218-223.

[5] Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention* [M]. Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US), 2007; PMID: 20669423.

[6] Kawaguchi H, Ishii K, Yamamoto R, et al. Perinatal death of triplet pregnancies by chorionicity [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209(1): 36.e1-e7.

[7] ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(1): e44-e52.

[8] Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2017 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2020, 69(9): 1-20.

[9] Jin B, Huang Q, Ji M, et al. Perinatal outcomes in dichorionic diamniotic twins with multifetal pregnancy reduction versus expectant management: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(25): e20730.

[10] Lust A, Catta LD, Lewi L, et al. Monochorionic and dichorionic twin pregnancies discordant for fetal anencephaly: a systematic review of prenatal management options [J]. *Prenat Diagn*, 2008, 28(4): 275-279.

[11] Reichmann JP. Home uterine activity monitoring: an evidence review of its utility in multiple gestations [J]. *J Reprod Med*, 2009, 54(9): 559-562.

[12] Ness A, Visintine J, Ricci E, et al. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 426.

[13] Moragianni VA, Aronis KN, Craparo FJ. Biweekly ultrasound assessment of cervical shortening in triplet pregnancies and the effect of cerclage placement [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 37(5): 617-618.

[14] Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 2010, 7: CD000110.

[15] Samol JM, Lambers DS. Magnesium sulfate tocolysis and pulmo-

- nary edema: the drug or the vehicle? [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(5): 1430-1432.
- [16] Liem S, Schuit E, Hegeman M, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial [J]. Lancet, 2013, 382(9901): 1341-1349.
- [17] Norman JE, Mackenzie F, Owen P, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis [J]. Lancet, 2009, 373(9680): 2034-2040.
- [18] Roberts D, Brown J, Medley N, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): Cd004454.
- [19] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 1: CD004661.
- [20] Operative Vaginal Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 219 [J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(4): e149-e159.
- [21] Sepulveda W, Wong AE, Casasbuenas A. Nuchal translucency and nasal bone in first-trimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 33(2): 152-156.
- [22] Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49(5): 573-582.
- [23] Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, et al. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins [J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(1): 80-84.
- [24] See FC, Schuit E, Manzano DA, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2016, 354: i4353.
- [25] Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion Summary, Number 818 [J]. Obstet Gynecol, 2021, 137(2): 388-391.
- [26] 乔娟, 漆洪波. 美国妇产科医师学会“死胎管理专家共识2020版”要点解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(10): 1025-1029.
- [27] 乔娟, 陈瑞欣, 漆洪波. 《2020版美国母胎医学会专家共识: 胎儿生长受限的诊断和管理》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(6): 692-696.

(2021-06-03 收稿)

读者·作者·编者

更正启事

本刊2021年第9期刊登的《中期妊娠稽留流产规范化诊治的中国专家共识》一文, 2.2.1.1部分中第三段“间苯二酚可使子宫颈口松弛, 不影响子宫体收缩, 减轻疼痛, 不增加出血量。间苯二酚用于子宫颈预处理属于超说明书用药, 需谨慎实用^[14]。”这两句话中的“间苯二酚”应为“间苯三酚”, 特此更正, 并对因此给读者带来的困惑深表歉意。

《中国实用妇科与产科杂志》编辑部