

## Impact of abnormal placental cord insertion on growth fetal development and relative mechanisms

YANG Li<sup>1</sup>, XU Ying<sup>1</sup>, CHEN Haiyan<sup>1,2</sup>, CHENG Jiamao<sup>3\*</sup>

(1. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671013, China;

2. Teaching and Research Section of Ultrasound, Clinical Medicine College of Dali University,

Dali 671003, China; 3. Teaching and Research Section of Human Anatomy, Basic

Medical College of Dali University, Dali 671003, China)

**[Abstract]** Placenta and umbilical cord play an important role in fetal growth and development. Abnormal placental cord insertion (APCI) is the basis of many pregnancy complications, which is closely related to adverse pregnancy outcomes. The impact of APCI on pregnancy outcome, fetal growth and development and relative mechanisms were reviewed in this article.

**[Keywords]** fetal development; placenta; umbilical cord; diagnostic imaging

**DOI:**10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.030

## 胎盘脐带异常附着对胎儿生长发育的影响及其作用机制

杨丽<sup>1</sup>, 许颖<sup>1</sup>, 陈海燕<sup>1,2</sup>, 成家茂<sup>3\*</sup>

(1. 大理大学第一附属医院超声科, 云南 大理 671013; 2. 大理大学临床医学院超声教研室,

云南 大理 671003; 3. 大理大学基础医学院人体解剖学教研室, 云南 大理 671003)

**[摘要]** 胎盘和脐带在胎儿生长发育中发挥着重要作用。胎盘脐带异常附着 (APCI) 是诸多妊娠并发症发生的基础, 与不良妊娠结局密切相关。本文就 APCI 对妊娠结局、胎儿生长发育的影响及其机制进行综述。

**[关键词]** 胎儿发育; 胎盘; 脐带; 诊断影像

**[中图分类号]** R714; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1579-04

胎盘脐带附着点分为中央附着点、偏心附着点、边缘附着点及帆状附着点<sup>[1]</sup>; 其中的边缘脐带附着 (marginal cord insertion, MCI) 和帆状脐带附着 (velamentous cord insertion, VCI) 属异常胎盘脐带附着 (abnormal placental cord insertion, APCI)。彩色多普勒超声是影像学检查 APCI 的首选方法。影像学诊断 MCI 时, 以脐带附着处距胎盘边缘  $< 2 \text{ cm}$ <sup>[2]</sup>、 $\leq 2 \text{ cm}$ <sup>[3]</sup> 或  $< 3 \text{ cm}$ <sup>[4]</sup> 为标准; 产前诊断 VCI 则以脐带

入口周围无胎盘组织覆盖、脐带附着于胎膜并可见网格式分布血流信号由脐带附着处向胎盘实质延伸为依据<sup>[5]</sup>。APCI 可致胎儿宫内生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 而严重影响胎儿神经、心血管及泌尿生殖等系统发育, 进而造成不良妊娠结局 (adverse pregnancy outcomes, APO), 包括流产、早产 (premature birth, PTB)、娩出小于胎龄儿 (small for gestational age infant, SGA) 或死胎等<sup>[6-7]</sup>。本文围绕

**[基金项目]** 2022 年云南省教育厅科学研究基金研究生类项目 (2022Y851)、2022 年大理市科技计划项目 (2022KBG009)。

**[第一作者]** 杨丽 (1988-), 女 (白族), 云南大理人, 硕士, 主治医师。研究方向: 妇产科超声检查与诊断。E-mail: 415737173@qq.com

**[通信作者]** 成家茂, 大理大学基础医学院人体解剖学教研室, 671003。E-mail: 276625041@qq.com

**[收稿日期]** 2023-02-27 **[修回日期]** 2023-06-07

APCI 对胎儿发育和妊娠结局的影响及其机制的研究进展进行综述。

## 1 APCI 对单、双胎妊娠的影响及其机制

APCI 在双胎妊娠中 (16.9%, 包括 6% VCI 及 10.9% MCI) 较在单胎妊娠 (7.8%, 包括 1.5% VCI 及 6.3% MCI) 中更为常见<sup>[8-9]</sup>, 且其对单、双胎妊娠的影响有所不同, 主要通过改变单胎胎儿胎盘血液供应和双胎胎儿胎盘血流动力学平衡而致其生长发育异常, 进而引发不同妊娠结局。

1.1 单胎妊娠 单胎妊娠发生 APCI 时, 妊娠结局主要包括于 37 周前自然分娩、FGR、羊水过少、胎盘早剥或娩出死胎等。单胎 VCI 与 FGR、PTB、低 Apgar 评分 (low Apgar score, LAS)、先天性畸形、胎儿出血伴急性胎儿窘迫和胎盘滞留有关<sup>[10]</sup>; 单胎 MCI 则与低出生体重儿 (low birth weight infant, LBW)、PTB 及产科和新生儿综合不良结局可能性增加相关<sup>[11]</sup>。既往研究<sup>[12]</sup>发现, MCI 是导致 LBW、PTB 和紧急剖宫产的潜在风险因素, 其相关风险因素包括产妇产龄、未产妇、高血压史、剖宫产史和孕前使用宫内节育器等; 脐带边缘插入是 LBW、早产及紧急剖宫产的潜在风险, 对于高龄、有高血压史或剖宫产史孕妇应考虑进行有针对性的筛查。一项纳入 11 129 名单胎妊娠孕妇的研究<sup>[7]</sup>结果显示, APCI 显著增加孕妇 PTB 和娩出 SGA 风险, 且其与 SGA 的相关性不受 Apgar 评分类型的影响; 胎盘脐带附着正常与否与剖宫产率、LAS、酸血症或新生儿重症监护室入住率均无显著相关。另一项针对 35 391 名单胎妊娠孕妇的研究结果<sup>[6]</sup>显示, APCI 与 SGA 相关, VCI 与剖宫产风险增加和围产期死亡相关, 而 MCI 则与 LBW、剖宫产或围产期死亡无关; 相反, ISMAIL 等<sup>[13]</sup>分析 APCI 与 PTB、SGA、LBW、紧急剖宫产及死胎之间的关联, 认为 APCI 仅与紧急剖宫产之间存在关联。最近一项对不良新生儿结局的单胎妊娠孕妇回顾性分析<sup>[14]</sup>发现, APCI 与胎膜早破、死胎、心脏畸形和妊娠期糖尿病相关, VCI 患者先兆子痫发生率更高; 但 TSAKIRIDIS 等<sup>[15]</sup>未发现 MCI、VCI 与先兆子痫之间存在关联。目前认为 APCI 对单胎妊娠的影响主要包括 FGR、PTB、SGA、LAS 及胎盘早剥等, 针对其与 LBW、紧急剖宫产、死胎和先兆子痫的相关性仍存在争议。

单胎妊娠情况下, APCI 与 FGR、LBW、SGA 等密切相关的原因可能在于 APCI 部位长期缺乏营养供给而退化萎缩为平滑绒毛膜, 导致宫内胎儿缺乏足够营养物质而影响其生长发育<sup>[16]</sup>; 或异常脐带血管附着于

胎膜导致血管抗压能力降低、血流速度减慢, 使部分血液成分堆积于管壁而增加血栓形成风险, 导致胎儿血供不足而出现慢性缺血缺氧、生长发育迟缓甚至宫内窘迫<sup>[17]</sup>。此外, 胎儿脐带血管周围缺乏胶质保护, 宫缩、胎头下降或胎动可致使脐带血管受压甚至血流截断<sup>[18]</sup>, 使得 VCI 与 APO 有关。

1.2 双胎妊娠 现有关于 APCI 对双胎妊娠的影响仅限于双绒毛膜性双胎 (dichorionic diamniotic twin, DCDA) 和单绒毛膜双羊膜囊双胎 (monochorionic diamniotic twin, MCDA), 未见针对单绒毛膜单羊膜囊双胎影响的相关研究。APCI 对双胎妊娠的影响除与单胎妊娠相似处之外, 还增加双胎妊娠 BWD、sFGR、TTTS 的风险, 且这些风险与 APCI 类型和双胎类型有关; 但对于 APCI 对 DCDA 和 MCDA 的影响研究结果存在一定分歧。COUCK 等<sup>[19]</sup>报道, 双胎之一 VCI 或双胎 VCI 均增加 APO 和双胎输血综合征 (twin-twin transfusion syndrome, TTTS) 风险; 双胎之一 VCI 增加双胎出生体重不一致 (birth-weight discordance, BWD) 的风险, 但双胎 VCI 不增加 BWD 风险。另有研究<sup>[20]</sup>显示, 在 DCDA, APCI 与 BWD、选择性 FGR (selective FGR, sFGR)、复合新生儿不良结局或宫内死亡风险无关; 而在 MCDA, 相比双胎之一的较大者, 其中的较小者 VCI 和 MCI 发生率更高, VCI 和 MCI 导致双胎出生体重差  $\geq 25\%$  的概率显著增加; VCI 与 BWD、sFGR 显著相关, 而 VCI 与 TTTS, MCI 与 BWD、sFGR 和 TTTS 均无显著关联。最近研究<sup>[21]</sup>结果显示, MCDA 发生 VCI 与 BWD、sFGR 及 TTTS 均无显著相关性。

在 MCDA, APCI 与 BWD、sFGR、TTTS 相关, 可能原因在于 APCI 减少胎盘血流量并致血流动力学改变。VCI 使胎儿循环的血管吻合和胎盘份额分配不均, 导致胎儿不协调生长<sup>[20]</sup>; 且胎儿循环易受外部压力的影响, 双胎之间的血液循环压力因此而相对失衡并造成 BWD<sup>[22]</sup>。sFGR 是 MCDA 的特有并发症, 其发病机制与胎盘分割比例不均及存在浅表血管吻合有关; 相比晚发型 sFGR (孕晚期), 早发型 sFGR ( $\leq$  孕 20 周) 往往胎盘分割比例及大血管吻合失衡更为严重<sup>[23]</sup>。VCI 胎儿中 TTTS 发生率较高, 可能与子宫胎盘功能不全及胎儿血管活性因子、体液因子异常激活有关<sup>[24]</sup>, 有待进一步观察。

## 2 APCI 对胎儿各系统发育的影响及其机制

2.1 神经系统 APCI 与胎儿/新生儿神经系统发育密切相关。NAKAMURA 等<sup>[25]</sup>针对 365 例胎儿期存

在 APCI 的新生儿的长期随访结果显示,其中 63 例存在轻度、14 例存在重度认知障碍。APCI 与儿童自闭症也有一定关系,胎儿胎盘脐带偏心率(脐带附着点最大半径与最小半径之比)越大,出生后自闭症相关表现越明显<sup>[26]</sup>。此外,有研究<sup>[27]</sup>表明,39% 的 APCI 活产儿被诊断为严重新生儿缺氧缺血性脑病,可能与妊娠和分娩期间孕妇血管破裂和失血有关;经治疗后患儿语言学习能力可满足正常交往,且其交际能力可随年龄增长而改善。APCI 对胎儿神经系统发育的影响主要表现为新生儿及其后续生长发育异常。NASIELL 等<sup>[28]</sup>的长期随访结果显示,APCI 胎儿出生后发生认知障碍、脑瘫、听力受损、癫痫、自闭症等疾病的风险明显增加,可能与 MCI 或 VCI 使脐带更易受压有关;外周附着部位扭曲导致脐带血流减少甚至进行性减速,随后循环受损并出现慢性阻塞,使胎儿缺氧和酸中毒而影响其神经系统发育。

2.2 心血管系统 胎儿心脏发育受多种因素的精细调控;作为母体与胎儿循环之间营养和氧气供应的通道,胎盘是调节这些因素的关键<sup>[29]</sup>。先天性心脏病患儿的胎儿期偏心性脐带附着、MCI 及 VCI 发生率均明显增加<sup>[30]</sup>。ALBALAWI 等<sup>[31]</sup>报道,先天性心脏病中,圆锥动脉干畸形(包括永存动脉干、法洛四联症、右心室双出口、大动脉转位)、左心病变(包括左心发育不良、主动脉缩窄)及右心病变(包括埃布斯坦综合征、三尖瓣闭锁、室间隔完整型肺动脉瓣闭锁、严重肺动脉狭窄)与 APCI 的关系最为密切,其余相关畸形包括间隔缺损、完全性肺静脉异位引流及右心室发育不良伴主动脉缩窄。目前对于先天性心脏病与 APCI 具体类型的关系尚未明确。

APCI 与部分先天性心脏病有关的可能原因如下:①胎盘形成和胎儿心血管早期发育的时间相同,有相同的发育基因和分子途径,任何影响胎盘发育异常的因素均可能影响胎儿心脏发育;②胎盘血流异常可引起胎儿微环境改变,导致营养输送紊乱,进而影响胎儿心血管系统发育;③母体血液和胎儿脐带血中的促血管生成因子和抗血管生成因子失衡,使胎盘早期形成异常新生血管,可能导致胎盘附着异常和胎儿心血管系统发育异常,并在不同心脏畸形类型形成其特有的血流模式及灌注差异<sup>[29-30]</sup>。

2.3 生殖泌尿系统 尿道下裂是男性最常见先天性生殖泌尿系统异常之一。尿道下裂与 FGR 之间存在相关性,表明尿道下裂和胎盘功能不全有关<sup>[32]</sup>,且男性 APCI 胎儿可在孕早期即出现尿道下裂,这与胎盘

功能障碍引起的孕早期胎盘人绒毛膜促性腺激素、胎儿睾酮分泌及活性不足有关<sup>[33]</sup>。

### 3 小结

目前国内外研究对于超声诊断 APCI 的标准仍存在一定分歧,较为公认的标准为胎盘脐带附着点距胎盘边缘 $\leq 2$  cm 为 MCI、附着于胎膜之上为 VCI。现有 APCI 对胎儿生长、各系统发育和妊娠结局的影响及机制的研究结果较为局限而庞杂,大多缺乏确凿证据。国际妇产科超声学会最新指南<sup>[34]</sup>指出,有必要在孕 11~14 周产前超声检查中将胎盘脐带附着位置作为重要观察项目,以早期发现并诊断 APCI,进而及时干预,避免出现妊娠并发症或不良结局。

### [参考文献]

- [1] NKWABONG E, NJIKAM F, KALLA G. Outcome of pregnancies with marginal umbilical cord insertion[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(7):1133-1137.
- [2] ISMAIL K I, HANNIGAN A, KELEHAN P, et al. Antenatal detection of abnormal placental cord insertion across different trimesters: A prospective cohort study [J]. Am J Perinatol, 2020, 37(1):104-111.
- [3] 罗文娟,石慧莹,丁宏军,等. 胎盘脐带入口异常的产前超声诊断分析[J/CD]. 中华医学超声杂志(电子版), 2012, 9(9):801-804.
- [4] LUO G, REDLINE R W. Peripheral insertion of umbilical cord[J]. Pediatr Dev Pathol, 2013, 16(6):399-404.
- [5] 宋清芸,杨帆,罗红. 产前超声诊断帆状脐带附着的临床意义[J]. 临床超声医学杂志, 2016, 18(11):773-775.
- [6] OQUINN C, COOPER S, TANG S, et al. Antenatal diagnosis of marginal and velamentous placental cord insertion and pregnancy outcomes[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(4):953-959.
- [7] ZAHEDI-SPUNG L D, STOUT M J, CARTER E B, et al. Obstetric outcomes in singleton pregnancies with abnormal placental cord insertions[J]. Am J Perinatol, 2023, 40(1):89-94.
- [8] CAN S, HAS R, TURKYILMAZ G, et al. Intertwin membrane cord insertion in dichorionic twin pregnancy: The description and comparison with other umbilical cord insertion types[J]. J Clin Ultrasound, 2022, 50(7):958-963.
- [9] KELLEY B P, KLOCHKO C L, ATKINSON S, et al. Sonographic diagnosis of velamentous and marginal placental cord insertion[J]. Ultrasound Q, 2020, 36(3):247-254.
- [10] WAX I R, CARTIN A, CRAIG W Y, et al. Second-trimester ultrasound-measured umbilical cord insertion-to-placental edge distance: Determining an outcome-based threshold for identifying marginal cord insertions [J]. J Ultrasound Med, 2020, 39(2):351-358.
- [11] ALLAF M B, ANDRIKOPOULOU M, CRNOSIJA N, et al. Second trimester marginal cord insertion is associated with

- adverse perinatal outcomes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(18):2979-2984.
- [12] ARAGIE H, OUMER M. Marginal cord insertion among singleton births at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1):211.
- [13] ISMAIL K I, HANNIGAN A, O'DONOGHUE K, et al. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2017, 6(1):242.
- [14] VISENTIN S, LONDERO A P, SANTORO L, et al. Abnormal umbilical cord insertions in singleton deliveries: Placental histology and neonatal outcomes[J]. *J Clin Pathol*, 2022, 75(11):751-758.
- [15] TSAKIRIDIS I, DAGKLIS T, ATHANASIADIS A, et al. Impact of marginal and velamentous cord insertion on uterine artery Doppler indices, fetal growth, and preeclampsia[J]. *J Ultrasound Med*, 2022, 41(8):2011-2018.
- [16] YANG M, ZHENG Y, LI M, et al. Clinical features of velamentous umbilical cord insertion and vasa previa: A retrospective analysis based on 501 cases [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(51):e23166.
- [17] 郭盛娇, 郭艳嫦, 温绍仪. 产前彩超检查在脐带异常附着诊断中的价值[J]. *影像技术*, 2022, 34(4):66-69, 75.
- [18] de LOS REYES S, HENDERSON J, EKE A C. A systematic review and meta-analysis of velamentous cord insertion among singleton pregnancies and the risk of preterm delivery[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 142(1):9-14.
- [19] COUCK I, MOURAD TAWFIC N, DEPREST J. Does site of cord insertion increase risk of adverse outcome, twin-to-twin transfusion syndrome and discordant growth in monochorionic twin pregnancy?[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(3):385-389.
- [20] KALAFAT E, THILAGANATHAN B, PAPAGEORGHIOU A, et al. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(3):378-384.
- [21] LEE H M, LEE S, PARK M K, et al. Clinical significance of velamentous cord insertion prenatally diagnosed in twin pregnancy[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4):572.
- [22] GU Y, YU C, ZHANG L, et al. Abnormal umbilical cord insertion and birth weight discordancy in monochorionic diamniotic twins: A retrospective study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(50):e32316.
- [23] 黄娜娜, 杨静, 赵扬玉. 选择性胎儿宫内生长受限与胎盘血管功能受损机制研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(11):1146-1149.
- [24] LOPRIORE E, SUETERS M, MIDDELDORP J M, et al. Velamentous cord insertion and unequal placental territories in monochorionic twins with and without twin-to-twin-transfusion syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(2):159.e1-5.
- [25] NAKAMURA M, UMEHARA N, ISHII K, et al. A poor long-term neurological prognosis is associated with abnormal cord insertion in severe growth-restricted fetuses[J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(9):1040-1047.
- [26] ZHONG C, SHAH R, RANDO J, et al. Placental morphology in association with autism-related traits in the EARLI study[J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2022, 22(1):525.
- [27] ÚSUGA M J, JARAMILLO G A, PALACIO V, et al. Velamentous cord insertion, ischemic-hypoxic encephalopathy, and neurological rehabilitation: A case report [J]. *Biomedica*, 2021, 41(1):8-16.
- [28] NASIELL J, PAPADOGIANNAKIS N, LÖF E, et al. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(5):721-726.
- [29] CAMM E J, BOTTING K J, SFERRUZZI-PERRI A N. Near to one's heart: The intimate relationship between the placenta and fetal heart[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:629.
- [30] RYCHIK J, GOFF D, MCKAY E, et al. Characterization of the placenta in the newborn with congenital heart disease: Distinctions based on type of cardiac malformation[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(6):1165-1171.
- [31] ALBALAWI A, BRANCUSI F, ASKIN F, et al. Placental characteristics of fetuses with congenital heart disease [J]. *J Ultrasound Med*, 2017, 36(5):965-972.
- [32] HASHIMOTO Y, KAWAI M, NAGAI S, et al. Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(7):573-577.
- [33] SAKEMI Y, SHONO T, NAKASHIMA T, et al. Abnormal placental cord insertion, hypertensive disorders of pregnancy and birth length may be involved in development of hypospadias in male fetuses[J]. *Birth Defects Res*, 2022, 114(8):271-276.
- [34] International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, BILARDO C M, CHAOUI R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): Performance of 11-14-week ultrasound scan[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2023, 61(1):127-143.