

文章编号 1006-8147(2014)01-0029-03

论著

移植胚胎数及移植优质胚胎数对妊娠结局的影响

黎小佩¹, 张云山²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市中心妇产科医院生殖医学中心, 天津 300100)

摘要 目的:探讨体外受精-胚胎移植(IVF-ET)周期中,移植胚胎数及移植优质胚胎数对妊娠结局的影响。方法:回顾性分析行辅助生殖(IVF/ICSI)治疗并新鲜移植的病例共4 190个周期,根据患者年龄分为<35岁组,35~37岁组和≥38岁组,分别统计各年龄段移植1、2、3个胚胎和移植0、1、2、3个优胚的临床妊娠率、单胎妊娠率、多胎妊娠率和异位妊娠率。结果:(1)<35岁组中,移植1、2个胚胎的临床妊娠率无统计学差异,移植1、2个优胚者获得了相似的临床妊娠率,显著高于无优胚移植者;移植2个优胚者,多胎妊娠率显著高于移植1个优胚者。(2)35~37岁组,移植2个或3个胚胎的临床妊娠率无统计学差异,且明显高于移植1个胚胎者;移植1、2、3个优胚的临床妊娠率显著高于无优胚移植者,同时移植3个优胚者,其多胎妊娠率及异位妊娠率均显著增加。(3)在≥38岁组中,无论是移植2个或3个胚胎,还是2个或3个优胚,其临床妊娠率均显著高于移植1个胚胎及1个优胚者,且移植3个优胚者其多胎妊娠率及异位妊娠率也明显提高。结论:年龄<35岁的患者和35~37岁的患者可以分别选择1个和2个优质胚胎移植,年龄≥38岁的患者应尽量避免移植3个优质胚胎,以减少多胎妊娠及异位妊娠的发生。

关键词 体外受精-胚胎移植;年龄;胚胎数目;优质胚胎;妊娠结局

中图分类号 R711.6

文献标志码 A

Impact of numbers of embryos and prime embryo transfer on pregnancy outcome

LI Xiao-pei¹, ZHANG Yun-shan²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Center for Reproductive Medicine, Tianjin Central Hospital of Obstetrics and Gynecology, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To explore the impact of numbers of embryos and prime embryos transfer at different ages on pregnancy outcome.

Methods: Four thousand one hundred and ninety fresh cycles from infertile patients who underwent *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF-ET) were retrospectively analyzed. The patients were divided into group 1 (younger than 35 years), group 2 (between 35 and 37 years) and group 3 (38 years and older). The pregnancy outcomes were compared and analyzed among the three groups. **Results:** (1) In group 1, no statistically significant difference was found in clinical pregnancy rate, and the multiple pregnancy rate and ectopic pregnancy rate in patients who received two prime embryo transfer were higher than those who received one. (2) In group 2, no statistically significant difference was found in clinical pregnancy rate whether two or three embryos transferred, and obviously higher than those who received one embryo transfer. The multiple pregnancy rate and ectopic pregnancy rate in patients who received three prime embryo transfer were obviously higher. (3) In group 3, the clinical pregnancy rate was significantly lower than group 1 and group 2, and the multiple pregnancy rate and ectopic pregnancy rate in patients who received three prime embryo transfer were higher than those received one or two. **Conclusion:** One prime embryo transfer is advised for patients younger than 35 years, and one or two prime embryo transfer for the patients between 35~37 years. For the patients aged 38 and older, they should carefully select three prime embryos to reduce the risk of multiple pregnancy and ectopic pregnancy.

Key words *in vitro* fertilization-embryo transfer; age; numbers of embryo; prime embryo; pregnancy outcome

1978年,世界上第一例试管婴儿的诞生为人类辅助生殖技术(ART)的研究揭开了序幕。近30多年来,ART技术飞速发展,为不孕夫妇带来了福音。但随着体外受精-胚胎移植(IVF-ET)及卵浆内单精子注射(ICSI)技术越来越普及,其医源性并发症—多胎妊娠及异位妊娠的发生率也日趋增高^[1]。如何提高临床妊娠率,并降低多胎妊娠率及异位妊娠率成为辅助生殖技术发展的方向。本研究回顾性分析2011年1月-2013年4月于天津市中心妇产科医

作者简介 黎小佩(1988-),女,硕士在读,研究方向:妇产科辅助生殖技术;通信作者:张云山,E-mail:Peggylai@126.com。

院生殖医学中心进行辅助生殖(IVF/ICSI)治疗的临床结局,探讨年龄、移植胚胎数量和胚胎质量对妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2011年1月-2013年4月于天津市中心妇产科医院生殖医学中心进行IVF/ICSI治疗的不孕患者,满足以下条件:均为新鲜周期第一次移植;第2天或第3天移植1~3个胚胎,共4 190个周期纳入研究。

1.2 分组 根据患者年龄分为3组:<35岁组(2 805个周期),35~37岁组(657个周期)和≥38岁组(728

个周期);分别计算各年龄组的临床妊娠率、单胎妊娠率、多胎妊娠率和异位妊娠率。

1.3 优质胚胎的定义 依据该中心优质胚胎定义标准:受精第1天(D1)出现1个或2个原核(1PN或2PN),受精第3天(D3)显微镜下观察卵裂球数为6到8个,且卵裂球大小均一、胞质透明、碎片少于10%(形态评级为I级或I⁺级)。

1.4 临床妊娠诊断标准 胚胎移植14d后查血人绒毛膜促性腺激素(hCG)确定生化妊娠,且移植4周后经阴道B超见到孕囊作为临床妊娠的标准。其中单胎临床妊娠标准:孕3个月前在宫内见到一个妊娠囊且有胎心;多胎妊娠标准:包括双胎及双胞胎以上多胎妊娠,孕3个月前宫内见到两个或两个以上妊娠囊,且各有胎心;异位妊娠:包括宫外孕妊娠及宫内宫外复合妊娠,孕3月前宫外见到妊娠囊或宫内宫外同时见到妊娠囊。

1.5 统计学处理 采用SPSS17.0软件包进行统计学分析,用 χ^2 检验比较各组间的率, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 临床妊娠结局 接受IVF/ICSI治疗的4190个周期中,临床妊娠1725个周期,临床妊娠率为41.17%,其中单胎临床妊娠1244个周期,占72.12%;多胎临床妊娠393个周期,占22.78%;异位妊娠88个周期,占5.10%。

2.2 不同年龄组移植胚胎数与妊娠结局的比较 见表1。

表1 不同年龄组移植胚胎数与妊娠结局的比较[n(%)]

Tab 1 The pregnancy outcome with different numbers of embryos to transfer in different age[n(%)]

| 分组 | 总周期数 | 临床妊娠 | 单胎妊娠 | 多胎妊娠 | 异位妊娠 |
|---------|-------|--------------|------------|------------|-----------|
| <35岁组 | 2 805 | 1 241(44.24) | 903(72.76) | 291(23.45) | 47(3.79) |
| 移植1个胚胎 | 917 | 394(42.97) | 390(98.98) | 0(0.00) | 4(1.02) |
| 移植2个胚胎 | 1 888 | 847(44.86) | 513(60.57) | 291(34.36) | 43(5.08) |
| 35~37岁组 | 657 | 289(43.99) | 199(68.86) | 70(24.22) | 20(6.92) |
| 移植1个胚胎 | 99 | 27(27.27) | 27(100.00) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 移植2个胚胎 | 296 | 129(43.58) | 101(78.29) | 25(19.38) | 3(2.33) |
| 移植3个胚胎 | 262 | 133(50.76) | 71(53.38) | 45(33.83) | 17(12.78) |
| ≥38岁组 | 728 | 195(26.79) | 142(72.82) | 32(16.41) | 21(1.77) |
| 移植1个胚胎 | 200 | 22(11.00) | 22(100.00) | 0(0.00) | 0(0.00) |
| 移植2个胚胎 | 179 | 51(28.49) | 47(92.16) | 3(5.88) | 1(1.96) |
| 移植3个胚胎 | 349 | 122(34.96) | 73(59.84) | 29(23.77) | 20(16.39) |

2.3 不同年龄组移植优质胚胎数与妊娠结局的比较 见表2。在<35岁组中,移植1个或2个胚胎,临床妊娠率无统计学差异($P=0.343, >0.05$),但移植1个胚胎者未见多胎妊娠,且异位妊娠率也明显低

于移植2个胚胎者($P=0.000, <0.05$);同时,移植1、2个优胚获得了相似的临床妊娠率($P=0.593, >0.05$),显著高于无优胚移植者(分别为 $P=0.000, <0.05$; $P=0.000, <0.05$),移植2个优胚组多胎妊娠率高于移植1个优胚组($P=0.000, <0.05$),两者异位妊娠率无显著差异($P=0.651, >0.05$)。在35~37岁组中,移植2个或3个胚胎的临床妊娠率无统计学差异($P=0.098, >0.05$),均明显高于移植1个胚胎者(分别为 $P=0.004, <0.05$; $P=0.000, <0.05$);移植1、2、3个优胚的临床妊娠率显著高于无优胚移植者(P 值均为 $0.000, <0.05$),同时移植3个优胚者,与移植1、2个优胚组比较,其多胎妊娠率显著增加(分别为 $P=0.006, <0.05$; $P=0.002, <0.05$),且异位妊娠率也显著增加(分别为 $P=0.033, <0.05$; $P=0.013, <0.05$)。在≥38岁组中,无论是移植2个或3个胚胎,还是2个或3个优胚,其临床妊娠率均显著高于移植1个胚胎或1个优胚者(分别为 $P=0.000, <0.05$; $P=0.000, <0.05$; $P=0.006, <0.05$; $P=0.000, <0.05$),且移植3个优胚者较移植1、2个优胚者,其多胎妊娠率及异位妊娠率也明显提高(分别为 $P=0.012, <0.05$; $P=0.021, <0.05$; $P=0.005, <0.05$; $P=0.005, <0.05$)。

表2 不同年龄组移植优质胚胎数与妊娠结局的比较[n(%)]

Tab 2 The pregnancy outcome with different numbers of prime embryos to transfer in different age[n(%)]

| 分组 | 总周期数 | 临床妊娠 | 单胎妊娠 | 多胎妊娠 | 异位妊娠 |
|---------|-------|--------------|------------|------------|-----------|
| <35岁组 | 2 805 | 1 241(44.24) | 903(72.76) | 291(23.45) | 47(3.79) |
| 移植0个优胚 | 595 | 147(24.71) | 102(69.39) | 41(27.89) | 4(2.72) |
| 移植1个优胚 | 591 | 287(48.56) | 241(83.97) | 36(12.54) | 10(3.48) |
| 移植2个优胚 | 1 619 | 807(49.85) | 560(69.39) | 214(26.52) | 33(4.09) |
| 35~37岁组 | 657 | 289(43.99) | 199(68.86) | 70(24.22) | 20(6.92) |
| 移植0个优胚 | 156 | 31(19.87) | 26(83.87) | 4(12.90) | 1(3.23) |
| 移植1个优胚 | 135 | 55(40.74) | 43(78.18) | 10(18.18) | 2(3.64) |
| 移植2个优胚 | 263 | 138(52.47) | 102(73.91) | 29(21.01) | 7(5.07) |
| 移植3个优胚 | 103 | 65(63.11) | 28(43.08) | 27(41.54) | 10(15.38) |
| ≥38岁组 | 728 | 195(26.79) | 142(72.82) | 32(16.41) | 21(10.77) |
| 移植0个优胚 | 235 | 32(13.62) | 30(93.75) | 2(6.25) | 0(0.00) |
| 移植1个优胚 | 190 | 44(23.16) | 37(84.09) | 5(11.36) | 2(4.55) |
| 移植2个优胚 | 163 | 60(36.81) | 49(81.67) | 7(11.67) | 4(6.67) |
| 移植3个优胚 | 140 | 59(42.14) | 26(44.07) | 18(30.51) | 15(25.42) |

3 讨论

辅助生殖最理想的妊娠结局,就是单胎临床妊娠,应该尽量避免多胎妊娠及异位妊娠的发生。2011年有统计显示,IVF-ET周期中双胎妊娠率为29%,三胎妊娠为3.7%,分别是自然妊娠的14倍及54倍;异位妊娠在自然妊娠中发生率仅为1.5%~2.0%,在IVF术后却高达4%~10%^[2]。在ART技术

中,年龄及移植胚胎数直接关系到患者的临床妊娠结局^[3-4]。关于移植胚胎数目的规定,加拿大妇产科协会(SOGC)在移植胚胎数目指南中就明确提出,对于<35岁的妇女鲜胚移植周期中不应超过两个胚胎^[5];在英国,<40岁的患者限制移植胚胎数 ≤ 2 个,40岁及40岁以上的患者则可以移植3个^[6]。我国相关部门也作出规定,年龄<35岁的患者第一次移植,胚胎数不应超过2个,年龄>35岁或第二次移植的患者可以移植3个胚胎。

到目前为止,全球还没有达到共识,认为某个移植胚胎方案能准确预测临床妊娠的结局^[7-8]。本研究按不同年龄段对移植胚胎的数目及质量对妊娠结局的影响进行了分析,结果表明,<35岁组,移植1、2个优胚获得了相似的临床妊娠率,但移植2个优胚组多胎妊娠率显著高于移植1个优胚组。因此,对于年龄<35岁的年轻患者,可以考虑选择性单优胚移植,获得高妊娠率的同时降低多胎妊娠率。在35~37岁组中,移植3个优胚者,与移植1、2个优胚组比较,其多胎妊娠率及异位妊娠率均显著增加,提示此年龄段者,考虑移植1~2个优胚是比较安全且有效的选择。在 ≥ 38 岁组中,移植3个优胚者与移植1、2个优胚者相比,其多胎妊娠率及异位妊娠率也明显提高。但位于此年龄段的患者,由于年龄的增加,其总体临床妊娠率明显低于较年轻的两组,在保证临床妊娠率的前提下,可以考虑移植2个或3个胚胎,但为减少多胎妊娠,应尽量避免移植3个优胚。

ART带来的不良妊娠结局之一—多胎妊娠是引起围生期母亲患病及新生儿患病率、死亡率增加的重要原因,为了降低多胎妊娠带给母胎的危险,越来越多的国家开始提倡选择性单胚胎移植(electively transfer a single embryo, eSET)^[9-10]。在瑞典,70%的IVF-ET周期都选择移植一个胚胎,多胎妊娠率也从25%降低到了5%;在北欧其他一些国家也有研究表明,当患者年龄<37岁且胚胎质量好时选择单胚移植的成功率与双胚移植几乎相同;eSET能降低多胎妊娠的同时,也保持了较高的单胎分娩率^[11-12];对于高龄患者,移植2个胚胎代替3个,不仅不影响妊娠率,而且多胎比例也得到了下降^[13]。关于ART带来的另一不良结局—异位妊娠(ectopic pregnancy, EP),国内外学者普遍认为ART中发生EP可能与输卵管病变、子宫内膜异位症致盆腔微环境改变、移植胚胎时移植管置入宫腔的深度、移植胚胎的数目等因素相关^[14]。有研究表明当移植胚胎数 ≤ 2 个时,异位妊娠的发生率与胚胎种植潜力有

关,种植潜力越大,异位妊娠率发生率越低;但当移植数 ≥ 3 个时,随着移植胚胎数目的增加,异位妊娠率也随之增加^[3]。

本研究结果显示,移植胚胎数目及胚胎质量与多胎妊娠及异位妊娠明显相关,各生殖中心应根据患者的不同情况而决定移植胚胎数目。同时,由于我国IVF/ICSI治疗均为自费且价格相对昂贵,患者对多胎妊娠及异位妊娠的风险认识也不够深刻,故医务工作者在不断提高临床技术及实验室技术的同时,也应加强对患者的宣教,以改善IVF-ET妊娠后母儿结局。

参考文献:

- [1] Dubission J B, Foulot H, Aubriot F X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in vitro fertilization: implication for preventive management[J]. *Fertil Steril*, 1991, 56(4): 686
- [2] Centers for Disease Control. Assisted Reproductive Technology Report. Available at: <http://cdc.gov/art/>. Accessed January 21, 2011
- [3] Chang H J, Suh C S. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22(3): 202
- [4] Lawlor D A, Nelson S M. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study [J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 521
- [5] Min J K, Claman P, Hughes E, et al. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization No.182, September 2006[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2008, 102(2): 203
- [6] Templeton A. Elective single versus double embryo transfer [J]. *BMJ* 2010, 341: c7083
- [7] van Loendersloot L L, van Wely M, Repping S, et al. Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation[J]. *Reprod Biomed Online*, 2011, 22(6): 597
- [8] Nelson S M, Lawlor D A. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilization: a prospective study of 144018 treatment cycles [J]. *PLoS Med*, 2011, 8(1): e1000386
- [9] Devroey P, Fauser B C, Diedrich K. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility [J]. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(4): 391
- [10] McLemon D J, Harrild K, Bergh C, et al. Clinical meta-analysis of individual patient data from randomized trial [J]. *BMJ*, 2010, 341: c6945
- [11] Gelbaya T A, Tsoumpou I, Nardo L G. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus double embryo transfer at the cleavage stage: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(3): 936
- [12] Karlsrom P O, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden—impact on delivery and multiple birth rates [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(8): 2202
- [13] Fujimoto V, Kane J P, Ishida By, et al. High-density lipoprotein metabolism and the human embryo[J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(1): 20
- [14] 乔杰,王丽娜.辅助生殖异位妊娠相关因素分析[J].*中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 22(12): 894

(2013-09-13 收稿)