

文章编号 1006-8147(2020)06-0530-03

论著

辅助生殖技术单胎妊娠女性围产结局分析

魏丽坤¹, 宋学茹¹, 赵明飞¹, 王崇丹², 徐铮³, 丁洁⁴, 薛凤霞¹

(1.天津医科大学总医院妇产科,天津 300052;2.天津市滨海新区塘沽妇产医院妇产科,天津 300451;3.天津市红桥医院妇产科,天津 300131;4.天津市北辰区中医医院妇产科,天津 300400)

摘要 目的:分析辅助生殖技术(ART)单胎妊娠女性围产期母婴结局与自然妊娠女性的差异。方法:回顾性分析了234例ART单胎妊娠女性(ART组)和20906名自然妊娠单胎女性(自然妊娠组)围产期妊娠结局,分别比较两组间母婴围产期并发症差异,包括妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病(GDM)、前置胎盘、早产、产后出血、分娩方式等,新生儿结局如新生儿平均出生体重、新生儿窒息、低出生体重儿及巨大儿的发生率、新生儿转入新生儿重症监护病房(NICU)的发生率及新生儿出生性别比。结果:ART组较自然妊娠组GDM($\chi^2=67.978, P=0.000$)、前置胎盘($\chi^2=27.565, P=0.000$)、早产($\chi^2=11.874, P=0.001$)、剖宫产分娩($\chi^2=92.042, P=0.000$)的发生风险均显著增加。ART组较自然妊娠组低出生体重儿($\chi^2=13.534, P=0.000$)、巨大儿($\chi^2=8.328, P=0.004$)、新生儿转入NICU($\chi^2=5.763, P=0.016$)的发生风险均显著增加。结论:与自然妊娠女性相比,ART单胎妊娠女性母婴不良围产结局显著增加。

关键词 辅助生殖技术;围产结局;妊娠期糖尿病;前置胎盘;早产

中图分类号 R711.6

文献标志码 A

Analysis of perinatal outcomes in assisted reproductive technology singletons

WEI Li-kun¹, SONG Xue-ru¹, ZHAO Ming-fei¹, WANG Chong-dan², XU Zheng³, DING Jie⁴, XUE Feng-xia¹

(1.Department of Gynecology and Obstetrics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Tanggu Maternity Hospital, Tianjin Binhai New District, Tianjin 300451, China; 3. Department of Gynecology and Obstetrics, Tianjin Red Bridge Hospital, Tianjin 300131, China; 4. Department of Gynecology and Obstetrics, Tianjin Beichen Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300400, China)

Abstract Objective: To analyze the perinatal outcomes of assisted reproductive technology (ART) singleton pregnancies in comparison to spontaneously conceived singletons. **Methods:** Perinatal outcomes of 234 ART singletons (ART group) and 20 906 spontaneous pregnancies (spontaneous pregnancy group) were analyzed retrospectively. Perinatal complications such as hypertensive disorders complicating pregnancy (HDCP), gestational diabetes mellitus (GDM), placenta previa, premature delivery, postpartum hemorrhage, mode of delivery and neonatal outcomes such as neonatal average birth weight, the incidence of the neonatal asphyxia, low birth weight infants, macrosomia, and neonatal transfer to NICU and neonatal sex ratio were compared between the two groups. **Results:** ART group had higher GDM ($\chi^2=67.978, P=0.000$), placenta previa ($\chi^2=27.565, P=0.000$), premature delivery ($\chi^2=11.874, P=0.001$) and cesarean delivery rate ($\chi^2=92.042, P=0.000$) than spontaneous pregnancy group. ART group had higher low birth weight infants ($\chi^2=13.534, P=0.000$), macrosomia ($\chi^2=8.328, P=0.004$) and neonatal transfer to NICU rate ($\chi^2=5.763, P=0.016$) than spontaneous pregnancy group. **Conclusion:** Compared with spontaneous pregnancy group, ART singleton pregnancies increased the risks of adverse perinatal outcomes.

Key words assisted reproductive technology; perinatal outcomes; gestational diabetes mellitus; placenta previa; premature delivery

自1978年世界第一例试管婴儿 Louise Brown 出生以来,辅助生殖技术(ART)已成为治疗不孕不育的有效方法。2010年,来自欧洲人类生殖与胚胎学会的数据显示,经ART出生的新生儿占总分娩量的0.8%~4.1%^[1]。2016年,全世界经ART出生的婴儿已达到650万。目前我国每年试管婴儿数量逾20万例次,经ART出生的婴儿已占全国出生人口的1%~

2%,如此大的数量使得ART相关的母婴围产期结局受到持续关注。有研究显示,ART增加了多胎妊娠女性围产期不良结局^[2]。但经ART单胎妊娠女性母婴围产期并发症的发生风险是否增加,目前的研究仍有争议。因此,本研究回顾性分析了234例经ART单胎妊娠女性和20906名自然妊娠单胎女性的围产期母婴结局,以探讨ART对单胎妊娠女性围产结局的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究收集了2012年2月-2016年12月于天津医科大学总医院妇产科生殖医学中心

基金项目 天津医科大学科学基金(2016KYZM13)

作者简介 魏丽坤(1979-),女,主治医师,博士,研究方向:生殖医学;通信作者:薛凤霞,E-mail:fengxiaxue1962@163.com。

经 ART[包括体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、卵胞浆内单精子注射(ICSI)]妊娠并于 4 家医院(天津医科大学总医院、天津市红桥医院、天津市北辰区中医医院以及天津市滨海新区塘沽妇产医院)产科分娩的 234 例单胎妊娠女性作为 ART 组,选择同期于此 4 家医院产科住院分娩的 20 906 名自然受孕单胎女性作为自然妊娠组。所有 ART 组患者均在助孕前签署了知情同意书,按照国家 ART 助孕要求 100% 随访,自然妊娠组女性均自愿参与随访及研究。

入组标准:所有入组女性均为初产妇及单胎妊娠。自然妊娠组同时还需满足以下条件:自然受孕;妊娠 ≥ 28 周的活产分娩者。排除标准:产妇孕前合并严重内外科并发症者(如慢性高血压、糖尿病、心脏病及血液病等);随访记录不完整。

ART 组 IVF/ICSI 指征构成:盆腔输卵管因素 91 例、子宫内膜异位症 34 例、排卵障碍(多囊卵巢综合征) 32 例、卵巢储备功能低下 4 例、男方因素(梗阻性无精子症、弱精子症、少畸精子症、射精功能障碍) 59 例、不明原因 14 例。

1.2 方法 详细收集孕产妇的个人史、既往史、妊娠期记录、产时及产后信息。包括妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、前置胎盘、胎盘植入、胎盘早剥、胎膜早破、早产、胎儿窘迫、羊水过少、产后出血、子宫切除及分娩方式等。搜集新生儿信息,如新生儿出生体重、性别及 Apgar 评分等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料采用率进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ART 组和自然妊娠组一般情况的比较 ART 组平均年龄为(32.70 \pm 3.60)岁,自然妊娠组为(28.60 \pm 3.40)岁,ART 组平均年龄显著高于自然妊娠组($t = -18.264, P = 0.000$);ART 组孕次为(1.65 \pm 1.02)次,自然妊娠组为(1.38 \pm 0.70)次,ART 组孕次显著高于自然妊娠组($t = -4.141, P = 0.000$)。

2.2 ART 组与自然妊娠组围产结局的比较 与自然妊娠组相比,ART 组妊娠期高血压、胎盘植入、胎盘早剥、胎儿窘迫、羊水过少及产后出血的发生风险差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);与自然妊娠组相比,ART 组 GDM($\chi^2 = 67.978, P = 0.000$)、前置胎盘($\chi^2 = 27.565, P = 0.000$)、早产($\chi^2 = 11.874, P = 0.001$)的发生风险均显著增加。ART 组胎膜早破的发生率低于自然妊娠组($\chi^2 = 6.002, P = 0.014$),见表 1。

表 1 ART 组与自然妊娠组单胎活产分娩围产结局的比较[n(%)]

Tab 1 Comparison of perinatal outcomes of single live birth in ART group and spontaneous pregnancy group[n(%)]

并发症	ART 组 (n=234)	自然妊娠组 (n=20 906)	χ^2	P
妊娠期高血压疾病	15(6.41)	1 518(7.26)	0.249	0.618
妊娠期糖尿病	59(25.21)	1 949(9.32)	67.978	0.000
前置胎盘	13(5.56)	277(1.32)	27.565	0.000
胎盘植入	1(0.43)	26(0.12)	0.137	0.711
胎盘早剥	1(0.43)	117(0.56)	0.000	1.000
胎膜早破	39(16.67)	4 910(23.49)	6.002	0.014
早产	25(10.68)	1 149(5.50)	11.874	0.001
胎儿窘迫	11(4.70)	1 510(7.22)	2.204	0.138
羊水过少	16(6.84)	1 491(7.13)	0.030	0.862
产后出血	8(3.42)	855(4.09)	0.750	0.606
子宫切除	0(0.00)	7(0.03)	0.000	1.000
剖宫产分娩	174(74.36)	9 010(43.10)	92.042	0.000

注:ART:辅助生殖技术

2.3 ART 组与自然妊娠组分娩方式的比较 ART 组较自然妊娠组剖宫产分娩($\chi^2 = 92.042, P = 0.000$)的发生风险显著增加。ART 组 174 例剖宫产分娩女性中,116 例具有明确剖宫产指征(妊娠期高血压 10 例、前置胎盘 10 例、瘢痕子宫 2 例、骨盆出口狭窄 2 例、高龄 18 例、巨大儿 25 例、脐带异常 4 例、球拍状胎盘 2 例、胎儿窘迫 8 例、胎膜早破可疑宫腔感染 2 例、胎盘早剥 1 例、头盆不称 9 例、臀位 11 例、羊水少 5 例、引产失败 3 例、妊娠期合并内外科疾病 4 例),58 例无明确剖宫产指征,因经 ART 妊娠选择剖宫产手术分娩。ART 组具有明确剖宫产指征率为 49.57%。

2.4 ART 组与自然妊娠组新生儿情况的比较 ART 组与自然妊娠组在新生儿出生平均体重、新生儿窒息的发生率及新生儿出生性别比之间的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与自然妊娠组相比,ART 组低出生体重儿($\chi^2 = 13.534, P = 0.000$)、巨大儿($\chi^2 = 8.328, P = 0.004$)、新生儿转入 NICU($\chi^2 = 5.763, P = 0.016$)的发生风险均显著增加,见表 2。

表 2 ART 组与自然妊娠组单胎活产分娩新生儿结局的比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

Tab 2 Comparison of neonatal outcomes of single live birth in ART group and spontaneous pregnancy group[n(%), $\bar{x} \pm s$]

结局	ART 组 (n=234)	自然妊娠组 (n=20 906)	t/χ^2	P
平均出生体重(g)	3 381.62 \pm 626.18	3 371.03 \pm 501.32	-0.258	0.797
新生儿窒息	5(2.14)	206(0.99)	2.049	0.152
低出生体重儿	14(5.98)	484(2.32)	13.534	0.000
巨大儿	27(11.54)	1 413(6.76)	8.328	0.004
转入 NICU	25(10.68)	1 405(6.72)	5.763	0.016
性别比(男:女)	114.68:100.00	107.21:100.00	0.264	0.607

注:ART:辅助生殖技术;NICU:新生儿重症监护病房

3 讨论

基于不孕人群的高龄化特征及不孕背景、促排

卵药物的使用致机体的超生理剂量的激素水平以及 ICSI、培养液、冻融复苏等人工医疗干预的影响,生殖医学专家、产科学专家及不孕夫妇本身对 ART 妊娠母婴围产期的安全性高度关注。早在 1999 年,国外学者就报道了 3 057 例 ART 单胎妊娠女性较自然妊娠女性围产期并发症如早产、低出生体重儿及极低出生体重儿的发生风险显著增加^[3]。然而亦有研究认为,经 ART 妊娠女性其围产期并发症未显著增加,围产期结局及新生儿结局并无劣势。

本研究表明,经 ART 单胎妊娠女性 GDM 的发生风险较自然妊娠女性显著增加。一项发表于 2015 年的大样本研究同样显示了 ART 组的 GDM 发生率显著高于自然妊娠组^[4]。Sterling 等^[5]研究显示,经 ART 单胎妊娠的多囊卵巢综合征(PCOS)女性罹患 GDM 的发生风险显著增加($OR=3.15$)。本研究中 ART 组 32 例(13.7%)为 PCOS 患者,而 PCOS 女性妊娠后 7 例(21.88%)诊断为 GDM。考虑 ART 女性中 PCOS 患者的比例较高,而此类患者体内存在胰岛素抵抗的病理基础,多数 PCOS 患者体重增加,日后成为发生 GDM 的高危人群。因此,鉴于 ART 助孕人群的特征,需在患者进入 IVF 周期前重视对其基础状态的调整(如减重),妊娠期要更加重视营养指导和运动管理,加强围产期保健,以减少围产期不良结局的发生。

本研究提示 ART 单胎妊娠女性前置胎盘的发生风险较自然妊娠女性显著升高。Romundstad 等^[6]研究显示,经 ART 单胎妊娠女性前置胎盘发生风险较自然妊娠女性增加了 6 倍,该研究同时对 1 349 名女性(每名女性同时有 ART 史和自然妊娠分娩史)进行了分析,结果显示对同一女性来说,经 ART 妊娠较其自然受孕发生前置胎盘的风险增加了 3 倍,而这一风险与妊娠先后顺序无关。前置胎盘发生的高危因素包括流产史、宫腔操作史、高龄、剖宫产史、双胎妊娠等^[7]。另有研究报道,子宫内腺异位症与前置胎盘的发生风险亦有相关性。国内学者傅秀娟等^[8]研究显示,经 ART 妊娠且妊娠期发生前置胎盘的女性中,62.7%在助孕前诊断为子宫内腺异位症,这一结果与 Healy 等^[9]的研究一致,而这些高危因素均是 ART 助孕人群的显著特征。

本研究中 ART 组的早产发生率为 10.68%,显著高于自然妊娠组(5.50%)。2018 年发表的一篇荟萃分析包括 61 677 例单胎分娩的女性,其中 8 044 例经 ART(IVF/ICSI)妊娠,53 633 例自然妊娠,结果表明,经 ART 妊娠组早产的发生率(10.1%,810/8 044)显著高于自然妊娠组(5.5%, 2 932/53 633)

($OR=1.75, 95\% CI:1.50\sim 2.03$),且早产的发生风险在校正了年龄及胎次之后仍然存在($OR=1.63, 95\% CI: 1.30\sim 2.05$)^[10]。

ART 组女性的剖宫产分娩率显著高于自然妊娠组,考虑与 ART 组妊娠期并发症升高有关,也可能因为胎儿“弥足珍贵”而导致孕妇选择剖宫产。本研究显示,ART 组单胎妊娠女性围产期并发症的发生风险显著增加,同时发现 ART 组低出生体重儿、巨大儿及新生儿转入 NICU 的发生率较自然妊娠组显著增加,提示经 ART 分娩的新生儿中高危新生儿的比例显著增加。低出生体重儿的增加考虑与 ART 组早产风险增加有关,而巨大儿比例的增加考虑与 ART 组 GDM 的发生比例增加有关。ART 组新生儿出生平均体重与自然妊娠组无显著差异,但 ART 组新生儿的体重呈现“两极分化”现象,早产儿、低出生体重儿将面临更多的呼吸窘迫综合征、感染以及神经系统发育落后等一系列问题,而巨大儿则增加了母体难产、助产及剖宫产分娩的风险,增加了母体产后出血、新生儿窒息、新生儿低血糖的风险。ART 组高危新生儿比例的增加导致其转入 NICU 的比例增加,这亦增加了新生儿救治的费用,给家庭带来了一定的经济压力。

本研究显示,ART 单胎妊娠较自然妊娠增加了母婴不良围产结局。ART 助孕人群的不孕背景及基础生理学特征是导致其不良围产期结局的重要因素^[11]。因此,临床工作中应将 ART 妊娠作为高危妊娠来进行管理。ART 前应详细告知不孕夫妇其妊娠后围产期不良结局的发生风险,重视不孕女性进入 ART 周期前机体状态的调整,妊娠后重视其围产期保健并给予优生优育指导,通过积极的干预措施改善母婴围产结局。同时,应加强对 ART 助孕女性和新生儿的随访工作,以便更好地指导临床工作。

参考文献:

- [1] De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE[J]. Hum Reprod, 2010, 25(8):1851
- [2] Luke B, Gopal D, Cabral H, et al. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: effects of maternal fertility status and infant gender combinations; the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(3):330
- [3] Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, et al. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181:688
- [4] Jie Z, Yiling D, Ling Y. Association of assisted reproductive technology with adverse pregnancy outcomes[J]. Iran J ReProd Med, 2015, 13(3):169

(下转第 537 页)

可能具有重要价值。

参考文献:

- [1] Lucero D, Miksztowics V, Gualano G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: influence of liver fibrosis stages on characteristics of very low-density lipoproteins [J]. Clin Chim Acta, 2017, 473(9): 1
- [2] Katsiki N, Perez-Martinez P, Anagnostis P, et al. Is nonalcoholic fatty liver disease indeed the hepatic manifestation of metabolic syndrome? [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(3): 219
- [3] Das S K, Musherjee S, Vasudevan D M, et al. Comparison of haematological parameter in patients with non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic disease [J]. Singapore Med J, 2011, 52(3): 175
- [4] Radmard A R, Poustchi H, Dadgostar M, et al. Liver enzyme levels and hepatic iron content in fatty liver: a noninvasive assessment in general population by T2* mapping [J]. Acad Radiol, 2015, 22(6): 714
- [5] Adams L A, Crawford D H, Stuart K, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: prospective, randomized, controlled trial [J]. Hepatology, 2015, 61(5): 1555
- [6] 杨雪, 刘磊, 朱小霞, 等. 2015年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟痛风诊断评述 [J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(2): 141
- [7] Fan J G, Jia J D, Li Y M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010 [J]. J Dig Dis, 2011, 12(1): 38
- [8] Bellentani S. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Liver Int, 2016, 37(Suppl 1): 81
- [9] Di Bonito P, Valerio G, Licenziati M R, et al. High uric acid, reduced glomerular filtration rate and non-alcoholic fatty liver in young people with obesity [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(4): 461
- [10] Luero D, Miksztowics V, Gualano G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: influence of liver fibrosis stages on characteristics of very low-density lipoproteins [J]. Clin Chim Acta, 2017, 473(9): 1
- [11] 郑路, 许世跃. 血红蛋白在老年非酒精性脂肪肝伴糖尿病患者中作为铁负荷相关指标临床研究 [J]. 医学前沿, 2013, 4(2): 117
- [12] Li Y, Liu L, Wang B, et al. Hematocrit is associated with fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(7): 330
- [13] Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels [J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(3): 341
- [14] Bai C H, Wu M S, Owaga E, et al. Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults [J]. Clin J Physiol, 2014, 57(5): 286
- [15] Yu C, Xu C, Xu L, et al. Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2012, 56(1): 241
- [16] Luero D, Miksztowics V, Gualano G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: influence of liver fibrosis stages on characteristics of very low-density lipoproteins [J]. Clin Chim Acta, 2017, 473(9): 1
- [17] Ghamarchehreh M E, Jonaidi-Jafari N, Bigdeli M, et al. Iron status and metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Middle East J Dig Dis, 2016, 8(1): 31

(2019-12-07 收稿)

(上接第 532 页)

- [5] Sterling L, Liu J, Okun N, et al. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing *in vitro* fertilization [J]. Fertil Steril, 2016, 105(3): 791
- [6] Romundstad L B, Romundstad P R, Sunde A, et al. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI: a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother [J]. Hum Reprod, 2006, 21(9): 2353
- [7] Rao K P, Belogolovkin V, Yankowitz J, et al. Abnormal placentation: evidence-based diagnosis and management of placenta previa, placenta accrete, and vasa previa [J]. Obstet Gynecol Surv, 2012, 67(8): 503
- [8] 傅秀娟, 周勇, 金杭美. 辅助生育中子宫内膜异位症与前置胎盘的相关性 [J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(3): 197
- [9] Healy D L, Breheny S, Halliday J, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia [J]. Human Reprod, 2010, 25(1): 265
- [10] Cavoretto P, Candiani M, Giorgione Y, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51(1): 43
- [11] Pinborg A, Wennerholm U B, Romundstad L B, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(2): 87

(2020-04-23 收稿)