

辅助生殖技术对母儿结局影响的研究现状

许冰雪^{1,2}, 何玉洁²

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院生殖中心, 山西太原 030001

关键词: 辅助生殖技术; 妊娠并发症; 妊娠结局; 围产儿结局; 体外受精; 胚胎移植; 卵巢过度刺激综合征; 异位妊娠; 多胎妊娠; 出生缺陷; 基因印记疾病

中图分类号: R 713.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)10-1400-03

自 1978 年世界首例体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 婴儿、1984 年首例冰冻后复苏的胚胎移植 (F-ET) 婴儿以及 1992 年首例卵母细胞胞浆内精子注射 (ICSI) 婴儿诞生至今, 辅助生殖技术 (ART) 得到快速发展。全球每年出生的 ART 婴儿数目不断增加, 已超过 35 万, 试管婴儿累计数量达 500 万^[1]。ART 成为治疗不孕症的有效方法, 总体上是安全有效的。但 ART 过程复杂, 是否对母儿造成不良结局不断引起人们的关注。本文对经 ART 妊娠妇女的妊娠期并发症、子代围生期结局及出生缺陷等方面的研究进展进行概述。

1 辅助生殖技术对母体方面的影响

1.1 ART 相关的近期并发症

1.1.1 ART 与卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) OHSS 是 ART 过程中常见并具潜在危险的并发症, 是一种以促排卵为目的的医源性疾病。OHSS 可能发生卵巢或附件的扭转或破裂, 可导致血管通透性增加、胸腹水形成、血液高凝状态、循环衰竭等。OHSS 使早产和/或低出生体重等不良围生期结局的发生率增高。获卵数越多, 发生 OHSS 的风险越高^[2]。

1.1.2 ART 与妊娠合并卵巢扭转 在 ART 过程中促排卵治疗使卵巢内多个卵泡同时发育, 从而使卵巢体积不断增大, 比重分布不协调, 在体位改变时有发生卵巢扭转的风险。妊娠后随着子宫体积的增大, 卵巢扭转的发生率逐渐增加, 于妊娠前 3 个月较常见。

1.1.3 ART 与流产 ART 可能使妊娠后流产的发生风险增加。最近一项研究显示, 与自然妊娠相比, 经 ART 妊娠后流产的发生率较高, 这可能与不孕不育本身特点有关, 而 ART 技术对其影响不大^[3]。在 ART 中新鲜移植与解冻移植相比较, 早期妊娠流产 ($OR = 1.82, 95\% CI: 1.05 \sim 3.13$) 的风险较高^[4]。

1.1.4 ART 与异位妊娠 ART 使异位妊娠的发生率增高。这可能与胚胎移植位置有关, Pope 等^[5]认为, 胚胎移植位置在距离宫底 20 mm 以内时随着距离的增加异位妊娠率有降低趋势。此外, ART 的复合妊娠 (即宫内宫外同时妊娠) 发生率也较高, Bugatto 等^[6]研究显示, IVF 促排卵治疗患者复合妊娠发

生率约为自然妊娠的 80 倍。

1.2 ART 相关的远期并发症

1.2.1 ART 与多胎妊娠 多胎妊娠可以说是 ART 最常见的并发症。ART 发生多胎妊娠的风险较高, 多因促排卵或者两个及两个以上的胚胎移植引起。多胎妊娠与多种不良产科结局有关, 使母儿并发症发生率升高。美国统计结果显示, 经 ART 妊娠的多胎妊娠率为 46%, 而自然妊娠仅为 3.0%^[7]。此外, 经 ART 双胎妊娠的单卵双胎发生率较高^[8], 使双胎输血综合征的发病风险增加。为改善临床妊娠结局, 多胎妊娠减胎术 (MFPR) 及胎儿镜技术不断应用, 从而减少多胎妊娠引起的并发症。近年来研究证据支持多胎减为双胎, 但 MFPR 本身存在一定风险, 有发生感染、流产、手术失败的可能, 因而减胎术后双胎妊娠早产、低出生体重等发生率较自然受孕双胎妊娠高。为减少多胎妊娠引起的并发症, 相关政策鼓励实施选择性单胚胎移植 (e-SET)。Grady 等^[9]发现 e-SET 及冷冻单胚胎移植周期在保持累积妊娠率的同时使多胎妊娠率明显降低, 妊娠结局有所改善。多胎妊娠是妊娠不良结局可预测的危险因素, 在 ART 中应推广 e-SET 以改善其预后。

1.2.2 ART 与妊娠期高血压疾病 子痫前期是引起孕产妇死亡及围产儿死亡的主要产科问题, 相关的危险因素包括孕妇高龄、初产、肥胖、慢性高血压、肾脏疾病、妊娠期糖尿病和自身免疫性疾病等。Chen 等^[10]发现, 在剔除多胎等多种相关因素的影响后, 经 IVF-ET 妊娠与自然妊娠相比有较高子痫前期的风险。然而这些研究在调整混杂因素后常有一定的局限性, 因此 IVF-ET 是否直接导致子痫前期仍然未知。近年一项倾向评分匹配分析显示, 与自然妊娠相比, 经 IVF-ET 妊娠并没有使发生子痫前期的风险显著升高, 提示 IVF-ET 和子痫前期之间的关系可能受其他不可预测的混杂因素影响^[11]。经 ART 妊娠有较高妊娠期高血压疾病的风险, 可能与超促排卵过程中雌激素水平相关。此外在排除精子类型、先前周期次数、胎儿数量的影响后, 与夫精人工授精相比, 采用捐精人工授精使妊娠者子痫前期的发生率升高^[12]。这可能与精子引起黏膜的同种异体免疫反应有关。

1.2.3 ART 与妊娠期糖尿病 (GDM) GDM 的诱发因素包括孕妇高龄、孕前高体质量指数、糖尿病家族史、孕前高血压、孕期吸烟、多胎妊娠及 ART 技术等。年龄是 GDM 的独立危险因素, 年龄 ≥ 35 岁的初产妇与 < 35 岁者相比发生 GDM 的风险增加 83%^[13]。而在 ART 的实施对象中, 40 岁以上的女性所

占比例较高。Wang 等^[14]发现,与自然单胎妊娠比较,经 ART 单胎妊娠发生 GDM 的风险较高,而对于双胎妊娠,在 ART 与自然妊娠之间发生 GDM 的风险无显著差异,提示不孕原因及特殊的 ART 程序可能对 GDM 的发生起重要作用。GDM 在 ART 中的发生率显著增加的可能机制为 ART 治疗中多卵泡巢综合征患者比例较高,多卵泡巢综合征多伴有肥胖及胰岛素抵抗,而且促排卵治疗使体内雌二醇、孕酮水平升高,胰岛素生长因子及胎盘功能异常均可能导致 GDM 的发生。

1.2.4 ART 与产科出血 与自然妊娠相比,ART 组产前及产后出血的发生风险均较高,其发生率与卵泡数呈正相关。此外,IVF/ICSI 与 F-ET 相比,产科出血的发生率较高,而 F-ET 中人工周期高于自然周期,子宫内膜异位症与非子宫内异位症患者相比有较高的前置胎盘和产后出血的风险,提示产科出血可能与刺激周期、子宫内膜异位症及激素治疗有关^[15]。前置胎盘是产科出血的主要原因。Sazonova 等^[16]研究发现,经 IVF 单胎妊娠结局受孕妇女自身特点和生活方式及胚胎移植的影响,孕妇年龄及囊胚移植与前置胎盘有关,而初产会降低前置胎盘风险,吸烟会明显增加胎盘早剥的发生率。ART 人群中高龄、有多次宫腔操作史、多胎妊娠者较多;此外,卵巢刺激影响体内雌激素、孕激素的水平,使子宫内膜的容受性改变而影响胚胎着床;胚胎移植时刺激子宫肌层收缩,而使胚胎种植于子宫下段,这些因素均可增加前置胎盘的发生风险。

2 ART 对子代的影响

2.1 ART 相关围生期不良结局 大量研究表明,在排除多胎妊娠等多种相关因素后,与自然妊娠相比,经 ART 妊娠有较高不良围生期结局的风险。Pandey 等^[17]研究显示,与自然妊娠相比,ART 单胎妊娠有较高胎膜早破、剖宫产、低出生体重、围产儿死亡、早产、引产、小于胎龄儿的围生期风险。另有一项荟萃分析显示,F-ET 单胎妊娠与新鲜移植相比,产前出血、早产、小于胎龄儿、低出生体重、围产儿死亡的风险均较低^[18]。其原因还不清楚,可能与受精后第 2 天或第 3 天新鲜移植胚胎时,胚胎发育阶段与子宫内膜容受性不同步的程度影响胚胎的着床。一项最新研究提示不同的培养基及胚胎体外培养天数(2 d 或 3 d)对经 IVF/ICSI 单胎妊娠新生儿出生体重无显著影响^[19],提示 ART 技术本身或双亲自身特点对单胎新生儿的出生体重有影响,而与培养液类型无关。但也有研究发现,体外受精后培养液类型对于胎儿出生前的生长及出生后两年内的体重变化有影响^[20]。提示人类胚胎对早期外周环境敏感,在 IVF 过程中使用的培养液可能对其产生持续影响。Henningesen 等^[21]发现在满 22 周至不足 28 周时,经 ART 单胎妊娠与自然妊娠相比有较高死胎风险;此外,ART 单胎妊娠早期新生儿死亡、出生后 1 年死亡的风险均较高。

2.2 ART 相关的出生缺陷 随着 ART 妊娠率的不断升高及 ART 技术的逐渐改善,子代的安全性问题一直为人们所关注。发生出生缺陷的原因可能是 ART 技术及不孕潜在因素本身,ART 程序中的某些方面,如用药、培养基成分、培养时间、冻融胚胎、移植时激素环境的改变、配子和胚胎操作或两者结合可

能对子代产生影响。ART 治疗的复杂程度使个别危险因素的鉴别面临极大挑战。不断有证据证明生育力低下的夫妇即使能自然妊娠,但发生出生缺陷的风险仍较大。近年一项系统回顾显示,经 ART 妊娠婴儿有较高出生缺陷的风险,尤其是针对主要出生缺陷,单胎为($RR = 1.36, 95\% CI: 1.30 \sim 1.43$),而经 ART 多胎妊娠发生出生缺陷风险尚不确定^[22]。与 IVF 相比 ICSI 有较高出生缺陷的风险^[23]。也有研究认为经 ICSI 妊娠并不增加出生缺陷的风险,反而使其降低,因为这一技术广泛应用于不孕夫妇,而不仅限于男性不育^[24]。ART 是否使子代出生缺陷的发生率增加,有待进一步研究。

2.2.1 ART 相关的结构异常(畸形、变形和受干扰) 经 ART 妊娠新生儿发生先天畸形的风险较自然妊娠高($3.6\% vs 1.8\%$)^[3],常见为心血管畸形、神经管缺陷、消化道闭锁、唇腭裂等。近期一项研究发现在排除双亲自身特点及出生年份的因素后,经 ART 妊娠发生法洛四联症的风险较高,而在 ICSI 中的发生率高于常规 IVF,其中 79% 与 ART 直接相关,21% 因 ART 引起多胎妊娠而与 ART 间接相关^[25]。Fedder 等^[26]发现经睾丸或附睾穿刺 ICSI 单胎妊娠的男婴心脏畸形、睾丸未降的发生率较 IVF 及自然妊娠高。另有研究报道,经 ICSI 技术妊娠子代尿道下裂的发生率较高^[27]。而最近在美国的一项研究显示,与自然妊娠相比,经 ART 妊娠并没有使新生儿先天畸形的发生风险增加,并且 2007 年至 2011 年间经 ART 妊娠的新生儿先天畸形的发生率有下降趋势^[28]。关于 ART,尤其是 ICSI 是否增加子代先天畸形风险尚需更深入的研究。

2.2.2 ART 相关的染色体异常 ART 过程中的控制性卵巢刺激,多个卵母细胞同时发育,可能导致染色体异常的风险增加。经 IVF/ICSI 妊娠的新生儿发生性染色体异常的风险均较自然妊娠高,而出生缺陷在经 ART 双胎妊娠与自然双胎妊娠之间无显著差异^[27],其中,ICSI 有更高染色体异常(包括性染色体异常)的风险^[29]。但也有研究提示,非男方因素行 ICSI 人群并没有增加子代染色体异常的风险^[30],提示染色体畸变率升高可能不是由 ICSI 技术本身导致,有待进一步研究证实。

2.2.3 ART 相关的基因印记疾病 随着 ART 治疗的广泛开展,ART 子代发生基因印记缺陷疾病的报道不断出现。ART 过程中促排卵治疗、体外培养、受精方式均可能引起印记基因表达的改变。经 ART 妊娠者基因印记表型如 Silver-Russell 综合征、Beckwith-Wiedemann 综合征或者 Angelman 综合征的风险有所增加,实际造成这一风险增加的生物病原学因素是多样的,需要更深入的研究^[29]。所有严重少精子症或无精子症患者,在实施 ICSI 之前应给予染色体异常及 Y 染色体微缺失的基因评估,对于不明原因的梗阻性无精子症患者在 ICSI 之前应提供基因/临床咨询,给予囊胞性纤维症的基因检测。

3 展望

综上所述,随着不孕症患者患病率的增加,ART 得到广泛应用,ART 技术逐渐提高。其复杂过程及不孕或生育能力低下因素的本身均可能对妊娠结局产生不良影响。此外,不孕患者的精神心理因素、社会经济地位等也可能影响妊娠结局。因此,经 ART 妊娠有并发症高、子代围生期不良结局风险增加

等特点。临床医生应更加重视其围生期保健,给予优生优育指导和必要的产前筛查及诊断,通过积极的干预措施改善胎儿预后。

参考文献

- [1] Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(9): 2571-2584.
- [2] Luke B, Brown MB, Morbeck DE, et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome(OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(4): 1399-1404.
- [3] Grabar' VV. Interconnection between assisted reproductive technologies, pregnancy complications and risk of birth defects[J]. *Georgian Med News*, 2014(227): 7-14.
- [4] Kalra SK, Ratcliffe SJ, Milman L, et al. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 548-553.
- [5] Pope CS, Cook EK, Army M, et al. Influence of embryo transfer depth on in vitro fertilization and embryo transfer outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 51-58.
- [6] Bugatto F, Quintero-Prado R, Kirk-Grohar J, et al. Heterotopic triplets; tubal ectopic and twin intrauterine pregnancy. A review of obstetric outcomes with a case report[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2010, 282(6): 601-606.
- [7] Sunderam S, Kissin DM, Crawford S, et al. Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2010[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2013, 62(9): 1-24.
- [8] Vela G, Luna M, Barritt J, et al. Monozygotic pregnancies conceived by in vitro fertilization: understanding their prognosis[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 606-610.
- [9] Grady R, Alavi N, Vale R, et al. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(2): 324-331.
- [10] Chen XK, Wen SW, Bottomley J, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia[J]. *Hypertensi Pregnancy*, 2009, 28(1): 1-12.
- [11] Watanabe N, Fujwara T, Suzuki T, et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014, 14: 69.
- [12] Kyrou D, Efstratiou M, Devroey P, et al. Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of preeclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(4): 1124-1127.
- [13] Biro MA, Davey MA, Carolan M, et al. Advanced maternal age and obstetric morbidity for women giving birth in Victoria, Australia: a population-based study[J]. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 2012, 52(3): 229-234.
- [14] Wang YA, Nikravan R, Smith HC, et al. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(9): 2554-2561.
- [15] Healy DL, 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]. *Hum Reprod*, 2010, 25(1): 265-274.
- [16] Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, et al. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(10): 2878-2886.
- [17] Pandey S, Shetty A, Hamilton M, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(5): 485-503.
- [18] Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(2): 368-377.
- [19] Lemmen JG, Pinborg A, Rasmussen S, et al. Birthweight distribution in ART singletons resulting from embryo culture in two different culture media compared with the national population [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(10): 2326-2332.
- [20] Kleijkers SH, van Montfoort AP, Smits LJ, et al. IVF culture medium affects post-natal weight in humans during the first 2 years of life [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(4): 661-669.
- [21] Henningsen AA, Wennerholm UB, Gissler M, et al. Risk of stillbirth and infant deaths after assisted reproductive technology: a Nordic study from the CoNARTaS group [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(5): 1090-1096.
- [22] Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, et al. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod*, 2013, 19(4): 330-353.
- [23] Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(19): 1803-1813.
- [24] Pinborg A, Loft A, Henningsen AK, et al. Does assisted reproductive treatment increase the risk of birth defects in the offspring? [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(11): 1245-1246.
- [25] Tararbit K, Lelong N, Houyel L, et al. Assessing the role of multiple pregnancies in the association between tetralogy of Fallot and assisted reproductive techniques: a path-analysis approach [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 27.
- [26] Fedder J, Loft A, Parner ET, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(1): 230-240.
- [27] Simpson JL. Birth defects and assisted reproductive technologies [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014, 19(3): 177-182.
- [28] Moses XJ, Torres T, Rasmussen A, et al. Congenital anomalies identified at birth among infants born following assisted reproductive technology in Colorado [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100(2): 92-99.
- [29] Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014, 36(1): 64-83.
- [30] Bingol B, Abike F, Gedikbasi A, et al. Comparison of chromosomal abnormality rates in ICSI for non-male factor and spontaneous conception [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(1): 25-30.