

## 体外受精母亲与子代健康状况分析

王倩倩,朱依敏,吴明远

(浙江大学医学院附属妇产科医院,浙江 杭州 310006)

**[摘要]** 目的:分析体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)受孕母亲和子代的健康状况,为完善辅助生殖技术提供参考。方法:回顾性分析浙江大学医学院附属妇产科医院2001年1月1日—2002年12月31日210例IVF-ET母亲和子代的健康状况,并与同时期间医院自然妊娠分娩者比较。结果:IVF-ET母亲与子代的多胎妊娠率、妊娠期高血压发病率、剖宫产率、早产率、低(和极低)体重儿出生率、子代畸形率均高于自然妊娠者,分别为33.33%和1.72%、10.87%和4.59%、89.85%和65.57%、24.64%和6.27%、25.68%和8.23%、3.83%和1.17%(均 $P < 0.01$ );妊娠期高血压发病率、早产率、低(和极低)体重儿出生率均与多胎发生率有关,危险因素(*OR*)、95%可信区间(*CI*)分别是3.49、1.16~10.50,13.65、5.39~34.58,14.91、5.53~40.17。常规IVF和胞浆内单精子注射技术子代结局的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),早产与足月产子代学龄前期身高、体重的差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:辅助生殖技术可增加多胎的发生率,并使妊娠期高血压、早产儿、低(和极低)出生体重儿的发生率增加。

**[关键词]** 受精,体外;胚胎移植;生殖技术,辅助;妊娠结局;儿童发育;婴儿,出生时低体重;健康状况;回顾性研究

**[中图分类号]** R 711.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2009)05-0515-06

### Health status of mothers undergoing *in vitro* fertilization and their offspring

WANG Qian-qian, ZHU Yi-min, WU Ming-yuan (*The Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To review the health status of mothers undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer (IVF) and their offspring. **Methods:** Health status of 210 IVF mothers and offspring performed from January 1, 2001 through December 31, 2002 was compared with that of those who conceived naturally retrospectively. **Results:** A significant differences were found in rates of multiple births, hypertensive disorders in pregnancy, cesarean section, preterm delivery, low (and very low) birth weight infant, malformation (33.33% vs 1.72%, 10.87% vs 4.59%, 89.85% vs 65.57%, 24.64% vs 6.27%, 25.68% vs 8.23%, 3.83% vs 1.17%, all  $P < 0.01$ ) between IVF and those conceived naturally. The rates of hypertensive disorders in pregnancy, preterm delivery, low (and very low) birth weight infant were related to the rate of multiple

收稿日期:2009-05-22 修回日期:2009-07-17

基金项目:浙江省科技厅重点项目(2005C23021)。

作者简介:王倩倩(1983-),女,硕士,住院医师;现在浙江省人民医院从事妇产科临床研究。

通讯作者:朱依敏(1964-),女,博士,主任医师,从事妇产科生殖内分泌研究;E-mail:zhuyim@zju.edu.cn。

births OR. 95%CI were 3.49, 1.16-10.50; 13.65, 5.39-34.58; 14.91, 5.53-40.17; respectively. There was no statistical difference in neonatal outcome between normal IVF and intra-cytoplasmic sperm injection ( $P > 0.05$ ); no difference in height and weight between full-term and preterm ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Assisted reproductive technologies increase multiple births rate, resulting in high rates of hypertensive disorders, preterm delivery, low (and very low) birth weight infant.

[Key words] Fertilization *in vitro*; Embryo transfer; Reproductive techniques, assisted; Pregnancy outcome; Child development; Infant, low birth weight; Health status; Retrospective studies

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2009, 38(5):515-520.]

1978 年世界第一例“试管婴儿”Louis Brown 诞生, 目前已有超过 300 万的“试管婴儿”出生。在解决生育问题的同时, 母亲非自然妊娠过程及其后代的健康愈来愈受到人们的重视。为了不断总结和完善的辅助生殖技术(assisted reproductive technologies, ARTs), 本研究选择 2001 年 1 月 1 日—2002 年 12 月 31 日在浙江大学医学院附属妇产科医院行体外受精并且成功分娩的母亲及子代为研究对象, 对体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)的结局进行随访和评估, 希望能为 ARTs 技术的实施提供参考意见。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 本研究对象为 2001 年 1 月 1 日—2002 年 12 月 31 日在浙江大学医学院附属妇产科医院行体外受精技术并且成功分娩的母亲及子代, 共 210 例。子代目前年龄在 6~8 周岁之间(学龄前期)。

**1.2 方法** 对上述 210 例 IVF 母亲及子代进行随访, 收集 5 类信息: 基本情况、孕期并发症、分娩情况、子代新生儿期情况、子代学龄前期身心状况。回顾该时期本院所有自然妊娠者的相

关资料(该时期自然妊娠分娩者 11 339 例, 子代 11 510 例), 将体外受精资料与自然妊娠者进行比较(下文未注明的均指体外受精数据, 注明的自然妊娠数据特指本院该时期数据)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 10.0 统计软件包。定量资料先行正态性检验, 正态分布用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组均数间比较采用 *t* 检验; 非正态分布用“中位数(10%~90%)”表示, 应用 Mann-Whitney 检验; 定性资料应用  $\chi^2$  检验和 Fisher 检验, 四格表  $\chi^2$  检验若理论频数小于 1, 采用 Fisher's 直接概率法检验。所有检验均为双侧。*P* 值设为  $< 0.05$  为有统计学意义。有统计学意义者计算 OR 和 95%CI。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

**2.1.1 随访率** 2001 年 1 月 1 日—2002 年 12 月 31 日启动体外受精周期 852 例, 启动周期的分娩率为 24.65%(210/852)。此 210 例分娩者共随访到 138 例, 学龄前期随访率达 65.71%。

**2.1.2 多胎率** 体外受精多胎率 33.33%(46/138)与自然妊娠多胎率 1.72%(195/11 339)的差异有统计学意义( $P < 0.01$ , 表 1)。

表 1 体外受精与自然妊娠的单胎率和多胎率比较

Table 1 The comparison of rate of multiple births between IVF and those conceived naturally

	单胎		双胎		三胎	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
体外受精( <i>n</i> = 138)	92	66.67	45	32.61*	1	0.72*
自然妊娠( <i>n</i> = 11 339)	11 144	98.28	184	1.62	11	0.10

vs 自然妊娠多胎率(双胎率+三胎率),  $P < 0.01$ 。

2.1.3 男女比例 体外受精男女比例高于自然妊娠,见表2。

表2 体外受精与自然妊娠的男女比例

Table 2 The comparison of the proportion of boys to girls between IVF and those conceived naturally (个)

子代	男孩	女孩	男:女
体外受精	185	97	112.79:100
自然妊娠	11342	5426	109.03:100

注:体外受精中2例死胎未记录性别。

2.1.4 ART 指征 单纯女性因素导致不孕占53.62%(74/138),单纯男性因素占21.74%(30/138),双方因素占22.46%(31/138),不明原因者占2.17%(3/138)。

2.1.5 受精方式 常规IVF占55.80%(77/138),胞浆内单精子注射技术(intra-cytoplasmic sperm injection, ICSI)占44.20%(61/138),两者死胎死婴率、早产率、出生体重、畸形率间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表3)。

2.1.6 精液来源 丈夫射出精液占88.41%(122/138),睾丸穿刺占10.14%(14/138),供精占1.45%(2/138)。

表3 常规IVF和ICSI的子代结局比较

Table 3 The comparison of neonatal outcome between normal IVF and ICSI

	死胎死婴率/%	早产率/%	出生体重/g	畸形率/%
常规IVF	0.94	22.08	2938.571±593.485	2.86
ICSI	3.80	27.87	2772.436±767.677	5.13
	$\chi^2=0.655$	$\chi^2=0.615$	$t=1.591$	$\chi^2=0.162$
	$P=0.418$	$P=0.433$	$P=0.114$	$P=0.687$

2.2 母亲孕期并发症

妊娠相比,妊娠期高血压(简称“妊高征”)发病率的差异有统计学意义( $P<0.01$ ,表4)。

2.2.1 各种并发症发病率 体外受精与自然

表4 体外受精与自然妊娠的妊娠期并发症比较

Table 4 The comparison of pregnancy complications between IVF and those conceived naturally

并发症	体外受精(n=138)		自然妊娠(n=11339)		P
	n	%	n	%	
妊娠期贫血	13	9.42	733	6.46	>0.05
妊娠期糖尿病	1	0.72	58	0.51	>0.05
妊高征	15	10.87	521	4.59	<0.01
妊娠期肝功能损害	7	5.07	351	3.10	>0.05
妊娠期肝内胆汁淤积症	9	6.52	1011	8.92	>0.05
前置胎盘	1	0.72	107	0.94	>0.05
胎盘早剥	0	0	66	0.58	>0.05
胎膜早破	13	9.42	1551	13.68	>0.05
羊水过少	3	2.17	518	4.57	>0.05
羊水过多	2	1.45	99	0.87	>0.05
耻骨联合分离	3	2.17	82	0.72	>0.05
脐带绕颈	19	10.27	1517	13.18	>0.05

2.2.2 影响妊高征发病率的因素 多胎妊高征发病率高于单胎,差异有统计学意义( $P=0.020$ ,OR 3.49,95%CI 1.16~10.50)。

于自然妊娠者( $P<0.01$ ,表5);单胎剖宫产率为88.04%(81/92),多胎剖宫产率为93.48%(43/46),两者差异无统计学意义( $P=0.485$ )。足月分娩率75.36%(104/138)。早产率24.64%(34/

2.3 分娩方式和孕周 体外受精的剖宫产率高

138),高于自然妊娠者 6.27%(711/11 339),差异有统计学意义( $P<0.01$ )。孕周中位数 38.0

(10%~90%;34.9~39.0)周。多胎的早产率高 于单胎,差异有统计学意义( $P=0.000$ ),见表 6。

表 5 体外受精与自然妊娠的分娩方式比较

Table 5 The comparison of delivery manner between IVF and those conceived naturally

	剖宫产率		平产率		产钳率	
	n	%	n	%	n	%
体外受精(n=138)	124	89.85	12	8.70	2	1.45
自然妊娠(n=11 339)	7 435	65.57	3 515	31.00	389	3.43
	$P<0.01$		$P<0.01$		$P>0.05$	

表 6 不同胎数之间妊高征发病率、早产率、低(和极低)体重出生率的比较

Table 6 The different number of birth effects on the rates of hypertensive disorders in pregnancy,preterm delivery,low (and very low) birth weight infant

胎 数	妊高征发病率		早产率		低(和极低)体重出生率	
	n	%	n	%	n	%
单胎(n=92)	6	6.52	9	8.70	5	5.43
多胎(n=46)	9	19.57	26	56.52	42	46.15
	$\chi^2=5.385$		$\chi^2=37.778$		$\chi^2=39.741$	
	$P=0.020$		$P=0.000$		$P=0.000$	
	OR 3.49		OR 13.65		OR 14.91	
	95%CI 1.16~10.50		95%CI 5.39~34.58		95%CI 5.53~40.17	

2.4 子代新生儿期情况 共随访到子代 185 名。其中死胎率 1.08%(2/185),低于自然妊娠者 1.15%(132/11 510),但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

儿发生率高于单胎,差异有统计学意义( $P=0.000$ ),见表 6。出生身高中位数 49.00 cm,低于自然妊娠者(50 cm)。

2.4.1 出生体重和身高 出生低(和极低)体重儿多于自然妊娠者,差异有统计学意义( $P<0.01$ ,表 7);出生体重(2 867.76 g)低于自然妊娠者(3 272.0 g);多胎的低(和极低)出生体重

2.4.2 新生儿病史 体外受精的 185 例中活婴 181 例,死胎 2 例,死婴 2 例;窒息和新生儿期湿肺各 9 例,羊水咽下综合征 7 例,新生儿呼吸窘迫综合征 5 例,新生儿黄疸 4 例,低血糖 3 例,低钙血症 2 例,缺血缺氧性脑病和感染性疾病各 1 例。

表 7 体外受精与自然妊娠的出生体重比较

Table 7 The comparison of birth weight between IVF and those conceived naturally

	巨大儿		正常儿		低(和极低)儿	
	n	%	n	%	n	%
体外受精(n=138)	9	4.92	127	69.40	47	25.68
自然妊娠(n=11 338)	852	7.49	9 590	84.28	936	8.23
	$P>0.05$		$P<0.01$		$P<0.01$	

2.4.3 先天畸形率: 体外受精的先天畸形总发生率为 3.83%(7/183),其中先天性心脏病 3

例,尿道下裂、先天性无肛门、多囊肾及 6 指各 1 例,高于自然妊娠者[1.17%(133/11 378)],差

异有统计学意义( $P < 0.01$ )。常规IVF和ICSI之间畸形率的差异无统计学意义( $P = 0.687$ ,表3)。早产与足月产之间畸形率的差异无统计学意义( $P = 0.866$ ,表8)。

**2.4.4 喂养方式** 母乳喂养占40.88%(74/181),人工喂养占35.91%(65/181),混合喂养占23.20%(42/181)。

**表8 早产与足月产之间子代先天畸形率、子代患病率比较**

**Table 8 The different length of pregnancy effects on the rates of malformation and neonatal diseases**

	子代先天畸形率		子代患病率	
早产	5%	(3/60)	8.62%	(5/58)
足月产	3.25%	(4/123)	17.07%	(21/123)
	$P = 0.866$		$P = 0.130$	

**表9 体外受精子代学龄前期的身高和体重情况**

**Table 9 The height and weight of preschool age of IVF ( $n = 181$ )**

	低于第3百分位		第3~第97百分位		超过第97百分位		中位数
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
身高	6	3.31	164	90.61	11	6.08	113.0(105.0~120.0)
体重	3	1.66	161	88.95	17	9.39	20.0(17.0~25.4)

**表10 不同胎龄之间子代学龄前期身高和体重的比较**

**Table 10 The different length of pregnancy effects on the height and weight of preschool age**

	身高中位数(10%~90%)/cm	体重中位数(10%~90%)/kg
早产儿	113.08±8.66*	20.00(16.45~25.00)
足月儿	115.00(105.00~124.60)	20.00(17.00~26.00)
	$Z = -0.912$	$Z = -1.234$
	$P = 0.362$	$P = 0.217$

\*早产儿的身高数据符合正态分布,余为非正态分布。

### 3 讨论

**3.1 随访难度大** 当今社会对ARTs认识不足,许多夫妻通过ARTs妊娠后不愿让外人知道,所以通过更换电话号码、家庭住址、甚至工作单位来实施“自我保护”。这给随访工作带来不少阻力。本研究中的随访对象为2001年1月

### 2.5 子代学龄前期身心状况

**2.5.1 身高、体重** 目前子代年龄在6~8周岁之间,根据《中国城区0~18周岁身高体重发育曲线》(2005),其身高和体重情况见表9。早产与足月产之间子代学龄前期身高和体重的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表10)。

**2.5.2 独走月龄** 会单独行走的月龄中位数12.0个月。

**2.5.3 患病情况** 经常感冒发热者占4.42%(8/181),患过过敏哮喘者占2.76%(5/181),其余各种重大疾病占7.18%(13/181)。早产与足月产之间患病率的差异无统计学意义( $P = 0.130$ ,表8)。

**2.5.4 学习情况** 目前181例幼儿全部上学。其中就读幼儿园大班及以上者73例占40.33%,中班108例占59.67%;参加课外兴趣班141例占77.90%,未参加兴趣班占22.10%(40/181)。

1日~2002年12月31日体外受精的母亲和子代,至今已有6~8年,失访率较高。因此建议:加强宣传教育力度,消除自卑心理;尊重患者隐私,不向外人(包括其家人及亲朋好友)泄露隐私;实施体外受精前与患者签署随访协议,记录多种联系方式。

**3.2 多胎率明显升高** 每个IVF-ET周期移

植胚胎数多在2个或2个以上,因此多胎率明显高于自然妊娠。随之各种并发症发病率明显增加。本组资料显示体外受精者妊高征发病率升高、早产率升高、低(和极低)体重儿出生率升高均与多胎率较高有相关性。英国的Koivurova等<sup>[1]</sup>指出304例体外受精的死产率、死婴率、早产率、极低体重儿发生率及新生儿疾病率均高于自然妊娠者。因此,应根据相关法规严格控制胚胎移植数量,对35岁以下、第1次IVF的患者移植胚胎数不超过2个;对35岁以上、2次及以上IVF者不超过3个。为了保障新生儿的健康,应提高单胚胎的着床率,减少胚胎移植个数,降低多胎分娩的并发症。

**3.3 剖宫产率升高** 本组资料显示体外受精剖宫产率远远高于自然妊娠者,此与多胎率较高无统计学关系。在我国,体外受精子代被视为“珍贵儿”,剖宫产指征相应放宽,许多单胎体外受精母亲选择剖宫产结束分娩,这是导致IVF剖宫产率高于自然妊娠者的社会学原因。

**3.4 先天性畸形率高** 促排卵药物的使用,体外环境对胚胎的影响以及大量黄体酮的应用等等是否会引起IVF胎儿异常一直是人们关注的问题,特别是ICSI、睾丸穿刺等精子本身缺陷及对卵母细胞的损伤是否会遗传给后代更是人们追踪的重点。Olson等<sup>[2]</sup>通过对1462例体外受精子代畸形率与自然妊娠者比较发现,其各器官系统均有畸形发生,且以心血管系统、肌肉骨骼系统最高。Wennerholm等<sup>[3]</sup>指出ICSI先天畸形OR是1.75,较为突出的是尿道下裂(OR=3.0)。将单胎与双胎分层调整后,OR降至1.19,故认为多胎是ICSI先天畸形的危险因素。Philipp等<sup>[4]</sup>研究23例体外受精死胎,发现21例有结构缺陷,其中17例有染色体畸形(大多数是染色体数目异常)。本研究中先天性畸形率高于自然妊娠者,从数值上ICSI畸形率(5.13%)高于常规IVF(2.86%),早产儿畸形率(5%)高于足月儿(3.25%),但无统计学意义,这可能需扩大样本量作进一步随访调查。

**3.5 生长发育未见明显异常** 本研究结果显示体外受精子代学龄前期的身高和体重与自然妊娠者无明显差异。体外受精者早产与足月产之间

的体格发育和患病率也无统计学差异,幼儿园上学率100%,参加课外兴趣班比例较高。国外大部分研究表明,体外受精小儿体格发育与自然妊娠者无显著差别;也有人认为体外受精的母亲较自然妊娠者更关心小儿的生长发育。但是,Kallen等<sup>[5]</sup>研究了瑞典在1982年—2001年之间出生的16280个体外受精子代(30%为ICSI),认为其智力发育迟滞、脑瘫、癫痫、行为问题的发生率高于自然妊娠者,且长期发病率高于自然妊娠者,并认为可能与早产、多胎有关。

对待上述问题我们需要运用辩证的观点来看待,一方面体外受精技术为不孕不育家庭带来了福音,另一方面体外受精的质量及出现的并发症也需要人类不断总结和探索。因此加强对体外受精结局的随访和评估已成为一项严肃、重要的内容。

#### References:

- [1] KOIVUROVA S, HARTIKAINEN A L, GISSLER M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(5):1391-1398.
- [2] OLSON C K, KEPPLER-NOREUIL K M, ROMITTI P A, et al. *In vitro* fertilization is associated with an increase in major birth defects [J]. *Fertility and Sterility*, 2005, 84(5):1308-1315.
- [3] WENNERHOLM U B, BERGH C, HAMBERGER L, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(4):944-948.
- [4] PHILIPP T, FEICHTINGER W, VAN ALLEN M I, et al. Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after in vitro fertilization; a preliminary report of 23 cases [J]. *Fertility and Sterility*, 2004, 82(5):1337-1342.
- [5] KALLEN B, FINNSTROM O, NYGREN K G, et al. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk [J]. *Fertility and Sterility*, 2005, 84(3):605-610.

[责任编辑 黄晓花]