

辅助生殖技术双胎妊娠对新生儿结局的影响

陈小慧 朱金改 余章斌 姜承耀 韩树萍

(南京医科大学附属妇产医院/南京市妇幼保健院儿科, 江苏南京 210004)

[摘要] **目的** 比较辅助生殖技术(ART)双胎妊娠与自然受孕(SC)双胎妊娠对新生儿结局的影响。**方法** 回顾性纳入南京市妇幼保健院2017~2019年期间分娩的胎龄 ≥ 24 周活产双胎儿3356例,其中ART组双胎儿2006例(1003对),SC组双胎儿1350例(675对),收集母亲一般资料、妊娠期合并症及新生儿一般资料、新生儿疾病及结局,进行两组间比较。**结果** ART组母亲平均年龄大于SC组($P<0.05$),初产率、剖宫产率及宫颈环扎手术率高于SC组($P<0.05$)。ART组母亲妊娠相关合并症,如高血压、糖尿病及产后出血发生率均高于SC组($P<0.05$)。ART组新生儿平均胎龄低于SC组($P<0.05$),极低出生体重儿比例高于SC组(6.8% vs 5.8%, $P<0.05$),但ART未增加早产及低Apgar评分的风险。两组新生儿的病死率及新生儿疾病,如呼吸窘迫综合征、II/III期坏死性小肠结肠炎、支气管肺发育不良、III~IV级颅内出血的发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与SC双胎妊娠相比,ART双胎妊娠未明显增加新生儿病死率及不良结局。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23(1): 37-42]

[关键词] 辅助生殖技术; 不良结局; 双胎; 新生儿

Influence of twin pregnancy by assisted reproductive technology on neonatal outcomes

CHEN Xiao-Hui, ZHU Jin-Gai, YU Zhang-Bin, JIANG Cheng-Yao, HAN Shu-Ping. Department of Pediatrics, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210004, China (Han S-P, Email: shupinghan@njmu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the influence of twin pregnancy by assisted reproductive technology (ART) versus twin pregnancy by spontaneous conception (SC) on neonatal outcomes. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 3 356 live twins with a gestational age of ≥ 24 weeks who were born in Nanjing Maternal and Child Health Hospital from 2017 to 2019, with 2 006 twins (1 003 pairs) in the ART group and 1 350 (675 pairs) in the SC group. The two groups were compared in terms of the mother's general information and pregnancy comorbidities and the general information, diseases, and outcomes of neonates. **Results** Compared with the SC group, the ART group had a significantly higher maternal age ($P<0.05$) and significantly higher rates of primiparity, cesarean section, and cervical cerclage ($P<0.05$). Compared with the SC group, the ART group had significantly higher incidence rates of maternal pregnancy comorbidities including hypertension, gestational diabetes, and postpartum hemorrhage ($P<0.05$). Compared with the SC group, the ART group had a significantly lower mean gestational age of neonates ($P<0.05$) and a significantly higher proportion of very-low-birth-weight infants (6.8% vs 5.8%, $P<0.05$), while ART did not increase the risks of preterm birth and low Apgar score. There were no significant differences between the two groups in the mortality rate of neonates and the incidence rates of neonatal diseases including respiratory distress syndrome, stage II/III necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, and grade III-IV intracranial hemorrhage ($P>0.05$). **Conclusions** Compared with twin pregnancy by SC, twin pregnancy by ART does not increase the neonatal mortality rate and risk of adverse outcomes.

[Chin J Contemp Pediatr, 2021, 23(1): 37-42]

Key words: Assisted reproductive technology; Adverse outcome; Twin pregnancy; Neonate

[收稿日期] 2020-09-04; [接受日期] 2020-11-20

[基金项目] 江苏六个一工程拔尖人才资助项目(LGY2019008)。

[作者简介] 陈小慧,女,硕士,主任医师。

[通信作者] 韩树萍,女,主任医师。Email: shupinghan@njmu.edu.cn。

随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的迅速发展,双胎儿的出生率显著增加,据统计,美国双胎儿的出生率已从1980年的1.9%上升到2009年的3.3%^[1]。相比单胎妊娠,无论受孕方式如何,双胎妊娠显著增加了母亲及新生儿不良结局的发生^[2],但ART双胎儿与自然受孕(spontaneous conception, SC)双胎儿的结局比较尚无一致性结论。有研究显示ART增加了双胎儿不良结局,但也有研究显示二者结局相似,甚至ART减少了不良结局^[3-4]。因此,目前国内外针对不同妊娠方式对双胎儿结局影响的结论不一致,且均未关注并发症较多的极早产双胎儿的结局。本研究比较2017~2019年在我院分娩的ART双胎儿与SC双胎儿的早期并发症及预后,并进一步比较不同妊娠方式出生的极早产双胎儿的结局,探讨ART双胎妊娠对新生儿结局的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究。选择2017年1月至2019年12月在南京医科大学附属南京市妇幼保健院产科出生的所有胎龄 ≥ 24 周的双胎新生儿,除外死胎、死产、其中一胎胎死宫内双胎儿及三胎减产双胎儿。根据受孕方式将双胎新生儿分为ART组和SC组。ART组包括单精子卵胞浆内注射和体外受精-胚胎移植出生的双胎新生儿,除外人工授精或促排卵者。

本研究已通过我院伦理委员会审查(宁妇伦字2020 KY-046号),所有研究对象均取得知情同意。

1.2 资料收集

通过查阅产科及新生儿科病历,记录母亲一般资料,包括年龄、是否高龄产妇、是否初产、是否行宫颈环扎术、母孕34周以下的激素使用情况;母亲妊娠期合并症,包括妊娠高血压、妊娠糖尿病、前置胎盘、胎膜早破、妊娠贫血、妊娠合并肝内胆汁淤积、双胎输血综合征、产后出血、妊娠合并甲状腺功能减低、胎盘早剥。记录新生儿一般资料,包括性别、胎龄、出生方式、出生体重、是否是小于胎龄儿、Apgar评分、是否住院;新生儿早期疾病及结局:是否死亡,是否合并畸形、呼吸窘迫综合征(respiratory distress

syndrome, RDS)、II/III期坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、III~IV级颅内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)及其他情况(平均住院时间、是否使用呼吸支持、是否需要创通气、肺表面活性物质使用情况)。

1.3 定义和诊断

(1)母妊娠期并发症:妊娠高血压、妊娠糖尿病、胎盘早剥、前置胎盘、胎膜早破、妊娠贫血、胆汁淤积、双胎输血综合征、产后出血、妊娠合并甲状腺功能减低、胎盘早剥的诊断标准参照妇产科学^[5];(2)新生儿疾病:RDS、II/III期NEC、III~IV级IVH、BPD的诊断标准参照《实用新生儿学》^[6];(3)有创通气:气管插管呼吸机机械通气;(4)呼吸支持:包括无创呼吸支持(持续气道正压力通气、经鼻无创间歇正压通气、高流量湿化呼吸支持)及有创通气;(5)新生儿死亡:包括住院期间发生的死亡、收住入院但中途放弃治疗后来院办理死亡手续或放弃后电话询问证实死亡。

1.4 统计学分析

应用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用两样本 t 检验;计数资料以例数和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象

共纳入活产双胎新生儿3356例,其中ART组2006例(1003对),SC组1350例(675对)。ART组占双胎总数的59.8%,SC组占40.2%。

2.2 ART组与SC组母亲一般情况及并发症的比较

ART组母亲平均年龄大于SC组,初产率、剖宫产率及宫颈环扎术比例均高于SC组($P < 0.05$)。ART组妊娠高血压、妊娠糖尿病及产后出血率高于SC组($P < 0.05$)。ART组双胎输血综合征发生率低于对照组($P < 0.05$)。两组高龄产妇比例、妊娠其他合并症的发生率,如甲状腺功能减低、

胎膜早破、胎盘早剥、贫血等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 新生儿母亲一般情况及并发症的比较

[$(\bar{x} \pm s)$ 或 $n(\%)$]

项目	SC 组 ($n=675$)	ART 组 ($n=1\ 003$)	t/χ^2 值	P 值
母亲年龄 (岁)	30 ± 4	31 ± 4	-6.927	<0.001
高龄产妇	98(14.52)	181(18.05)	3.621	0.057
初产	429(63.56)	915(91.23)	193.773	<0.001
剖宫产	611(90.52)	936(93.32)	4.400	0.036
妊娠高血压	83(12.30)	196(19.54)	15.278	<0.001
妊娠糖尿病	109(16.15)	269(26.82)	26.327	<0.001
妊娠贫血	94(13.93)	111(11.07)	3.075	0.079
妊娠合并胆汁淤积	27(4.00)	46(4.59)	0.333	0.564
妊娠合并甲状腺功能减低	57(8.44)	110(10.97)	2.865	0.091
双胎输血综合征	8(1.19)	1(0.10)	-	0.004*
宫颈环扎	3(0.44)	89(8.87)	55.316	<0.001
前置胎盘	16(2.37)	31(3.09)	0.769	0.381
胎盘早剥	2(0.30)	4(0.40)	-	1.000*
胎膜早破	146(21.63)	194(19.34)	1.307	0.253
产后出血	120(17.78)	301(30.01)	32.121	<0.001
<34 孕周激素使用 [#]	86(82.69)	129(82.17)	0.012	0.913

注: [ART] 辅助生殖技术; [SC] 自然受孕。[#] 示 SC 组 $n=104$, ART 组 $n=157$ 。* 示采用 Fisher 确切概率检验。

2.3 ART 组与 SC 组新生儿一般情况的比较

两组新生儿的性别、出生体重、胎龄分布、Apgar 评分及住院比例差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。ART 组平均胎龄低于 SC 组 ($P<0.05$)；ART 组小于胎龄儿发生率低于 SC 组 ($P<0.05$)；ART 组中出生体重小于 1 500 g 的新生儿比例高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.4 ART 组与 SC 组新生儿疾病及住院情况的比较

比较 ART 组与 SC 组新生儿并发症及住院情况，发现两组新生儿病死率及新生儿期主要疾病 RDS、II / III 期 NEC、BPD、III ~ IV 级 IVH 的发生率差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；两组肺表面活性物质使用率、有创通气比例、呼吸支持比例、

住院时间的比较差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 2 ART 组与 SC 组新生儿一般情况的比较

[$(\bar{x} \pm s)$ 或 $n(\%)$]

项目	SC 组 ($n=1\ 350$)	ART 组 ($n=2\ 006$)	t/χ^2 值	P 值
性别 (男)	718(53.19)	1 067(53.19)	0.000	0.998
胎龄 (周)	36.0 ± 2.2	35.8 ± 2.4	2.438	0.015
出生体重 (g)	$2\ 409 \pm 495$	$2\ 457 \pm 693$	-2.188	0.209
胎龄分布				
<32 周	90(6.67)	172(8.57)		
32~<37 周	540(40.00)	810(40.38)	4.779	0.092
≥ 37 周	720(53.33)	1 024(51.05)		
体重分布				
<1 500 g	75(5.56)	137(6.83)		
1 500~<2 500 g	606(44.89)	784(39.08)	11.812	0.003
$\geq 2\ 500$ g	669(49.56)	1 085(54.09)		
小于胎龄儿	276(20.44)	303(15.10)	16.117	<0.001
1 min Apgar 评分	9.8 ± 0.9	9.8 ± 0.8	-0.535	0.593
5 min Apgar 评分	9.9 ± 0.5	9.9 ± 0.6	0.156	0.876
住院	738(54.67)	1 065(53.09)	0.806	0.369

注: [ART] 辅助生殖技术; [SC] 自然受孕。

表 3 ART 组与 SC 组新生儿疾病及住院情况的比较

项目	SC 组 ($n=1\ 350$)	ART 组 ($n=2\ 006$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
死亡 [$n(\%)$]	11(0.81)	26(1.30)	1.714	0.190
畸形 [$n(\%)$]	24(1.78)	32(1.60)	0.164	0.686
RDS [$n(\%)$]	150(11.11)	244(12.16)	0.863	0.353
II / III 期 NEC [$n(\%)$]	27(2.00)	32(1.60)	0.766	0.382
III ~ IV 级 IVH [$n(\%)$]	11(0.81)	26(1.30)	1.714	0.190
BPD [$n(\%)$]	14(1.04)	33(1.65)	2.16	0.142
PS 使用 [$n(\%)$]	106(7.85)	171(8.52)	0.482	0.488
呼吸支持 [$n(\%)$]	162(12.00)	273(13.61)	1.852	0.174
有创通气 [$n(\%)$]	34(2.52)	62(3.09)	0.951	0.330
住院时间 [$M(P_{25}, P_{75}), d$]	6(5, 13)	6(5, 13)	-1.150	0.250

注: [ART] 辅助生殖技术; [SC] 自然受孕; [RDS] 呼吸窘迫综合征; [NEC] 坏死性小肠结肠炎; [IVH] 颅内出血; [BPD] 支气管肺发育不良; [PS] 肺表面活性物质。

2.5 ART 组与 SC 组极早产儿母亲一般情况及并发症比较

本研究中极早产（胎龄 <32 周）双胎分娩产妇 131 例，其中 ART 组 86 例，SC 组 45 例。两组进行比较，结果显示 ART 组母亲平均年龄大于 SC 组（ $P<0.05$ ）；ART 组母亲高龄产妇比例、初产率、宫颈环扎术比例均高于 SC 组母亲（ $P<0.05$ ）；ART 组双胎输血综合征的比例低于 SC 组母亲（ $P<0.05$ ）。见表 4。

表 4 ART 组与 SC 组极早产儿母亲情况比较

[$(\bar{x} \pm s)$ 或 $n(\%)$]

项目	SC 组 ($n=45$)	ART 组 ($n=86$)	t/χ^2 值	P 值
母亲年龄 (岁)	28 ± 4	30 ± 4	-2.625	0.010
高龄产妇	2(4)	14(16)	3.859	0.049
初产	31(69)	81(94)	15.246	<0.001
剖宫产	26(58)	42(49)	0.946	0.331
妊娠高血压	1(2)	10(12)	-	0.096*
妊娠糖尿病	7(16)	23(27)	2.095	0.148
妊娠贫血	2(4)	4(5)	-	1.000*
妊娠合并胆汁淤积	0(0)	4(5)	-	0.298*
妊娠合并甲状腺功能减低	2(4)	3(3)	-	1.000*
双胎输血综合征	4(9)	1(1)	-	0.047*
宫颈环扎	0(0)	10(12)	-	0.015*
前置胎盘	3(7)	3(3)	-	0.413*
胎膜早破	23(51)	39(45)	0.393	0.530
胎盘早剥	0(0)	1(1)	-	1.000*
产后出血	3(7)	9(10)	-	0.544*

注：[ART] 辅助生殖技术；[SC] 自然受孕。* 示采用 Fisher 确切概率检验。

2.6 ART 组与 SC 组极早产儿一般情况及结局比较

胎龄 32 周以下出生的活产极早产双胎儿共 262 例（ART 组 172 例，SC 组 90 例），排除因经济因素及担心预后等原因拒绝入院 6 例（ART 组 2 例，SC 组 4 例），共 256 例被纳入。比较两组极早产双胎儿的一般情况及结局：ART 组胎龄低于 SC 组（ $P<0.05$ ）；ART 组出生体重低于 SC 组，但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；两组病死率、主要并发症 RDS、II / III 期 NEC、BPD、III ~ IV 级 IVH 发生率差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。两组平均住院时间、呼吸支持比例、有创通气比例、畸形发生率、肺表面活性物质使用率等差异亦无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表 5。

表 5 ART 组与 SC 组极早产儿一般情况及结局比较

[$(\bar{x} \pm s)$ 、 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	SC 组 ($n=86$)	ART 组 ($n=170$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
性别 (男)	46(53.5)	85(50.0)	0.278	0.598
胎龄 (周)	30.0 ± 1.8	29.2 ± 1.9	3.409	0.003
出生体重 (g)	$1\,375 \pm 336$	$1\,296 \pm 317$	1.828	0.069
小于胎龄儿	14(16.3)	16(9.4)	2.603	0.107
1 min Apgar 评分	8.4 ± 1.9	8.7 ± 1.9	-0.817	0.415
5 min Apgar 评分	9.3 ± 1.2	9.3 ± 1.3	-0.129	0.898
畸形	4(4.7)	9(5.3)	-	1.000*
RDS	77(89.5)	159(93.5)	1.265	0.261
II / III 期 NEC	10(11.6)	12(7.1)	1.518	0.218
III ~ IV 级 IVH	6(7.0)	23(13.5)	2.441	0.118
BPD	14(16.3)	33(19.4)	0.374	0.541
住院时间 (d)	$32.5(23, 46)$	$34(21, 44)$	-0.258	0.796
PS 使用	60(69.8)	113(66.5)	0.283	0.595
呼吸支持	78(90.7)	160(94.1)	1.022	0.312
产后出血	22(25.6)	48(28.2)	0.202	0.653
死亡	6(7.0)	19(11.2)	1.143	0.285

注：[ART] 辅助生殖技术；[SC] 自然受孕；[RDS] 呼吸窘迫综合征；[NEC] 坏死性小肠结肠炎；[IVH] 颅内出血；[BPD] 支气管肺发育不良；[PS] 肺表面活性物质。* 示采用 Fisher 确切概率检验。

3 讨论

ART 双胎妊娠对母亲及新生儿结局的影响目前尚无一致的结论^[3-4]。本研究显示 ART 组母亲年龄偏大，初产比例高于 SC 组，符合行 ART 产妇的特点^[4]。ART 双胎组妊娠高血压、妊娠糖尿病比例及产后出血率显著高于 SC 组，与 Wang 等^[4]、Domingues 等^[7]及 Luke 等^[8]的研究结果相一致。这可能与引起不孕症的本身病因及 ART 中的治疗，如刺激周期、子宫内膜异位症、激素治疗等有关^[9-10]。此外，高龄是妊娠合并高血压、糖尿病的独立相关因素^[11-12]。本研究中 ART 组母亲平均年龄显著大于 SC 组。双胎妊娠由于子宫张力大，子宫下段及宫颈局部应力增大易发生宫颈机能不全引起流产、早产。Bamberg 等^[13]的研究显示，ART 双胎母亲宫颈机能不全比例高于 SC 双胎母亲，可能与 ART 增加了较多操作有关。本研究中 ART 组宫颈环扎比例显著高于 SC 组，除与 ART 可能增加宫颈功能不全的发生外，不排除与 ART 孕妇宫颈评估关注增加相关。

ART 组与 SC 组新生儿一般情况的比较显示，ART 组胎龄显著低于 SC 组，但胎龄均值的差异

仅0.2周。ART是否增加了早产的发生目前尚无一致结论。大部分研究显示ART增加了双胎早产的发生,其原因包括引起不孕的基础疾病、ART本身的治疗、双胎中有一个流产则另外一个更易发生早产等^[4,7,14]。但亦有部分研究显示ART未增加双胎早产的发生^[15],甚至减少早产的发生^[16]。这些结论的不一致可能与研究对象的纳入人群不一致等因素有关。如Morcel等^[17]比较了ART(单精子卵胞浆内注射、体外受精-胚胎移植、人工授精及促排卵)及SC新生儿的结局,结果显示ART增加了早产及新生儿死亡的发生,但移除促排卵双胎妊娠后再次比较发现两组无显著差异,促排卵妊娠较SC更易引起早产及不良结局。Smithers等^[18]的研究则将促排卵及人工授精纳入SC组进行比较,显示ART双胎妊娠增加了早产的风险。本研究中ART组胎龄略小,但早产比例无明显增加,可能与本研究中ART组宫颈环扎术比例显著增加,而宫颈环扎术可以减少早产的发生有关^[19-20]。此外,还可能与本研究未纳入促排卵双胎妊娠及妊娠中晚期一胎宫内流产病例等相关。本研究中ART组极低出生体重儿比例高于SC组,与Luke等^[8]的研究显示ART增加了极低出生体重儿的发生相一致。本研究中新生儿病死率及新生儿主要疾病RDS、NEC、IVH、BPD的发生率两组比较均无显著差异,与既往研究^[15,21-22]结果一致。

早产儿的胎龄、出生体重与并发症的发生密切相关,胎龄越小、出生体重越低,并发症发生率越高,且较多研究显示ART增加了极早产儿的发生率^[7,21,23-24]。本研究中ART组胎龄小于SC组,且极低出生体重儿的发生率较高,因此我们进一步比较了不同受孕方式对极早产双胎结局的影响。本研究中ART组极早产儿平均胎龄显著低于SC组,胎龄均值的差异达0.8周,但两组极早产双胎儿病死率及严重并发症的发生率无显著差异,考虑与本研究中极早产儿平均胎龄较大(平均胎龄29周以上),以及近年来新生儿救治技术的迅速发展及ART技术的成熟有关。

综上,本研究显示,ART双胎妊娠较易导致新生儿胎龄较小,但并未显著增加新生儿病死率及严重并发症的发生。本研究将单精子卵胞浆内注射和体外受精-胚胎移植纳入ART组,排除促排卵双胎及人工授精受孕,一定程度上排除了不

同治疗方法引起的混杂因素对研究的影响。本研究虽为单中心研究,但样本量大且院内诊疗方法较一致,避免了多中心间诊疗措施不一致对结果的影响;既观察了3年间ART双胎妊娠对新生儿结局的影响,同时对胎龄小于32周的极早产双胎儿进行比较,均显示ART未增加新生儿严重不良结局的发生风险,为了解不同受孕方式对新生儿结局的影响提供了较可信的数据。

本研究存在一定的不足:为回顾性收集数据,部分孕期因素,如绒毛膜羊膜性质、产检次数等对不同受孕方式双胎的影响未能进行进一步分析;为单中心研究,存在代表性不广的局限性;对32周以下极早产双胎儿的研究中,因NEC的发生率低,可能存在因样本量不足导致统计学分析差异不显著的情况;本研究未对不同受孕方式的新生儿进行远期随访,缺乏远期结局的比较。因此,前瞻性建立双胎妊娠数据库,进行双胎儿出生队列研究及远期随访有重要的研究价值及意义。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009[J]. NCHS Data Brief, 2012(80): 1-8.
- [2] Meyer R, Orvieto R, Israel A, et al. Outcomes of singleton versus twin pregnancies in the fifth and sixth decades[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 231: 255-261.
- [3] Deltombe-Bodart S, Deruelle P, Drumez E, et al. Obstetrical and perinatal complications of twin pregnancies: is there a link with the type of infertility treatment?[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96(7): 844-851.
- [4] Wang AY, Safi N, Ali F, et al. Neonatal outcomes among twins following assisted reproductive technology: an Australian population-based retrospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 320.
- [5] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 83-209.
- [6] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2019: 555-884.
- [7] Domingues AP, Dinis SR, Belo A, et al. Impact of induced pregnancies in the obstetrical outcome of twin pregnancies[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 172-177.
- [8] 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.e1-330.e15.
- [9] 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.
- [10] Lei LL, Lan YL, Wang SY, et al. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(20): 2408-2416.
- [11] Pinzauti S, Ferrata C, Vannuccini S, et al. Twin pregnancies after assisted reproductive technologies: the role of maternal age on pregnancy outcome[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 206: 198-203.
- [12] 杨旻, 肖玲玲, 汪吉梅. 双胎妊娠中母亲年龄和妊娠不良结局的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(3): 238-244.
- [13] Bamberg C, Fotopoulou C, Neissner P, et al. Maternal characteristics and twin gestation outcomes over 10 years: impact of conception methods[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1): 95-101.
- [14] Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, et al. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(10): 2821-2829.
- [15] Chen H, Wan Y, Xi H, et al. Obstetric and perinatal outcomes of dizygotic twin pregnancies resulting from in vitro fertilization versus spontaneous conception: a retrospective study[J]. *Peer J*, 2019, 7: e6638.
- [16] Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(8): 1941-1948.
- [17] Morcel K, Lavoué V, Beuchée A, et al. Perinatal morbidity and mortality in twin pregnancies with dichorionic placentas following assisted reproductive techniques or ovarian induction alone: a comparative study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 153(2): 138-142.
- [18] Smithers PR, Halliday J, Hale L, et al. High frequency of cesarean section, antepartum hemorrhage, placenta previa, and preterm delivery in in-vitro fertilization twin pregnancies[J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(3): 666-668.
- [19] Houlihan C, Poon LC, Ciarlo M, et al. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(6): 752-756.
- [20] Han MN, O'donnell BE, Maykin MM, et al. The impact of cerclage in twin pregnancies on preterm birth rate before 32 weeks[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(13): 2143-2151.
- [21] Shah JS, Nasab SH, Chappell N, et al. Neonatal outcomes among twins stratified by method of conception: secondary analysis of maternal fetal medicine (MFMU) network database[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(6): 1011-1017.
- [22] Bendsdorp AJ, Hukkelhoven CW, van der Veen F, et al. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(2): 371-377.e2.
- [23] Qin JB, Wang H, Sheng X, et al. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(5): 1180-1192.
- [24] Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, et al. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(12): 2435-2445.

(本文编辑: 邓芳明)