

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.01.014

论著·临床研究

试管婴儿双胎及自然受孕双胎临床分析

张惠琴 樊蕊 田国华 李凌 张志红 张月萍

(第四军医大学西京医院儿科, 陕西 西安 710032)

[摘要] **目的** 分析试管婴儿双胎与自然受孕双胎产妇和新生儿的临床结局。**方法** 收集2010年1月至2014年4月106例试管婴儿双胎妊娠(试管组)与256例自然受孕双胎妊娠(对照组)的产妇年龄、妊娠周期、分娩方式、妊娠期合并症、新生儿体格发育、新生儿出生缺陷及新生儿围生期疾病等临床资料,并进行统计学比较分析。**结果** 试管组产妇平均年龄(32 ± 4 岁)高于对照组(28 ± 4 岁, $P < 0.05$)。试管组产妇妊娠期高血压及妊娠期糖尿病发生率均显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。两组新生儿在体格发育、出生缺陷疾病发生率、围生期疾病发病率及病死率等方面比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 本研究显示试管婴儿双胎与自然受孕双胎围生期结局无明显差异;试管婴儿双胎妊娠的产妇在妊娠期需密切关注血压及血糖的波动情况。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 63-67]

[关键词] 试管婴儿; 自然妊娠; 双胎

Clinical outcomes of twin pregnancies conceived by *in vitro* fertilization compared with spontaneous twin pregnancies

ZHANG Hui-Qin, FAN Rui, TIAN Guo-Hua, LI Ling, ZHANG Zhi-Hong, ZHANG Yue-Ping. Department of Pediatrics, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China (Zhang Y-P, Email: ypzhang@fmmu.edu.cn)

Abstract: Objective To compare the maternal and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived by *in vitro* fertilization (IVF) with outcomes of spontaneous twin pregnancies. **Methods** A retrospective analysis was conducted between January 2010 and April 2014 to investigate the maternal age, gestation length, modes of delivery, pregnancy complications and neonatal physical development, birth defects and perinatal diseases in 106 IVF-assisted twin pregnancies (IVF group) and 256 spontaneous twin pregnancies (control group). **Results** The mothers in the IVF group were significantly older than those in the control group (32 ± 4 years vs 28 ± 4 years, $P < 0.05$). The incidence rates of gestational hypertension and gestational diabetes in the IVF group were significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). No significant differences were observed for neonatal physical development, the incidence of birth defects, and the incidence and mortality of perinatal diseases ($P > 0.05$). **Conclusions** Twins conceived by IVF have similar outcomes as spontaneously conceived twins in the perinatal period. However, special attention is needed to monitor the levels of blood pressure and blood glucose for pregnant women with twins conceived by IVF during prenatal checkups.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(1): 63-67]

Key words: *In vitro* fertilization; Spontaneous pregnancy; Twins

随着辅助生殖技术的不断进步,临床通过常规体外受精-胚胎移植助孕术(IVF-ET)成功妊娠和分娩的新生儿(以下简称试管婴儿)不断增多^[1]。有统计显示,近年来发达国家试管婴儿的出生比例明显增高,约占新生儿总数的1%~3%^[2]。由于应用促排卵药物和多个胚胎移植术,试管婴

儿双胎妊娠率明显高于自然受孕双胎妊娠率,二者对母儿健康的影响是否存在差异,目前国内外均有不同报道。本文对在2010年1月至2014年4月期间本院新生儿监护室住院的106例试管婴儿双胎及256例自然受孕双胎进行分析,现将结果报告如下。

[收稿日期] 2014-07-04; [接受日期] 2014-09-11

[作者简介] 张惠琴,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 张月萍,女,主任医师,教授。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2010年1月至2014年4月在我院新生儿监护室住院的106例试管婴儿双胞胎为研究对象(试管组),同期选取住院的256例自然受孕双胞胎为对照组。试管组中男60例,女46例,其中放弃治疗5例。对照组中男135例,女121例,其中放弃治疗8例。

1.2 研究方法

收集两组产妇和新生儿的临床资料,包括产妇年龄、妊娠周期、分娩方式、妊娠合并症、新生儿体格发育、新生儿出生缺陷及围生期疾病等,分别进行组间比较。本研究中新生儿出生缺陷主要包括先天性心脏病(房间隔缺损、室间隔缺损)、先天性膈疝、食道闭锁、肛门闭锁、多指畸形、先天性马蹄内翻足、尿道下裂、单发唇裂、无脑畸形、开放性脊柱裂。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,两组比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇情况比较

本研究中试管组产妇平均年龄(32 ± 4 岁)明显大于对照组(28 ± 4 岁, $t=5.362$, $P < 0.05$),但两组平均孕次(1.3 ± 0.5 vs 1.4 ± 0.6)和平均产次(1.1 ± 0.4 vs 1.3 ± 0.5)差异无统计学意义(分别 $t=-0.791$ 、 -0.971 , 均 $P > 0.05$)。

试管组产妇妊娠期高血压(以下简称妊高征)和妊娠期糖尿病的发生率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。试管组妊高征产妇平均年龄(32 ± 4 岁)显著大于对照组(29 ± 5 岁, $t=2.294$, $P=0.026$),平均产次(1.2 ± 0.4)显著小于对照组(1.5 ± 0.7 , $t=-2.378$, $P=0.021$)。试管组妊娠期糖尿病产妇平均年龄(29.5 ± 2.5 岁)与对照组(29.8 ± 2.7 岁)相比差异无统计学意义($t=-0.262$, $P=0.796$),平均产次(1.1 ± 0.3)显

著小于对照组(1.8 ± 0.6 , $t=3.130$, $P=0.006$)。试管组产妇其他并发症的发生率与对照组相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

表1 两组产妇多种妊娠期疾病发病率的比较 [例(%)]

类别	对照组 ($n=128$)	试管组 ($n=53$)	χ^2 值	P 值
剖宫产	88(68.7)	40(75.5)	0.818	0.366
妊高征	40(31.3)	25(47.2)	4.127	0.042
胎膜早破	36(28.1)	15(28.3)	0.001	0.981
妊娠期糖尿病	10(7.8)	10(18.9)	4.661	0.031
先兆早产	18(14.1)	10(18.9)	0.662	0.416
贫血	14(10.9)	9(17.0)	1.234	0.267
胎儿宫内窘迫	19(14.8)	8(15.1)	0.002	0.966
妊娠期胆汁淤积症	13(10.2)	7(13.2)	0.355	0.551
前置胎盘	13(10.2)	5(9.4)	0.022	0.883
羊水偏少	11(8.6)	4(7.5)	0	1
难免早产	3(2.3)	2(3.8)	0.001	0.971
双胎输血综合征	5(3.9)	2(3.8)	0	1
胎盘早剥	0(0)	1(1.9)	-	>0.05
血小板减少	2(1.6)	1(1.9)	-	>0.05
急性心衰	2(1.6)	1(1.9)	-	>0.05
羊水偏多	4(3.1)	0(0)	0.556	0.456

2.2 新生儿情况比较

2.2.1 两组新生儿出生时体格发育情况 试管组106例新生儿中,平均胎龄 34.2 ± 2.2 周,平均体重 2036 ± 502 g,平均头围 29.6 ± 1.4 cm,平均身长 44.6 ± 2.8 cm;其中 ≥ 37 周16例(15.1%), $34 \sim 36^{+6}$ 周51例(48.1%), $28 \sim 33^{+6}$ 周39例(36.8%);体重正常(≥ 2500 g)26例,低出生体重儿(<2500 g)80例,其中极低出生体重儿(<1500 g)15例,超低出生体重儿(<1000 g)4例。对照组256例新生儿中,平均胎龄 34.5 ± 1.7 周,平均体重 2004 ± 393 g,平均头围 29.9 ± 1.3 cm,平均身长 44.7 ± 2.3 cm;其中 ≥ 37 周36例(14.1%), $34 \sim 36^{+6}$ 周144例(56.3%), $28 \sim 33^{+6}$ 周76例(29.6%);体重正常(≥ 2500 g)56例,低出生体重儿(<2500 g)200例,其中极低出生体重儿(<1500 g)37例,超低出生体重儿(<1000 g)9例。两组一般资料、胎龄分布及出生体重分布等方面比较差异均无统计学意义;两组不同胎龄新生儿体重、头围和身长比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2.2 两组新生儿出生缺陷发生率的比较 两组新生儿出生缺陷均以先天性心脏病为主，但两组先天性心脏病发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)；其他出生缺陷发生率远低于先天性心脏病，且两组间其他出生缺陷发生率比较差异亦均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。见表 2。

2.2.3 两组新生儿围生期疾病发病率及病死率的比较 两组新生儿围生期多种疾病的发生率差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)，两组发病率最高的前 6 位疾病均依次为早产儿、新生儿高胆红

素血症、新生儿贫血、电解质紊乱、新生儿呼吸窘迫综合征和早产儿脑白质损伤 (表 3)；对照组 256 例新生儿中，死亡 8 例，病死率为 3.1%，试管组 106 例新生儿中，死亡 6 例，病死率为 5.7%，两组新生儿病死率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组低出生体重儿 ($<2500\text{ g}$)、极低出生体重儿 ($<1500\text{ g}$) 及超低出生体重儿 ($<1000\text{ g}$) 围生期多种疾病的发生率及病死率比较差异亦均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 2 两组新生儿出生缺陷发生率比较 [例 (%)]

出生缺陷	对照组 (n=256)	试管组 (n=106)	χ^2 值	P 值
先天性心脏病				
房间隔缺损	25(9.8)	14(13.2)	0.924	0.336
室间隔缺损	23(9.0)	10(9.4)	0.018	0.892
消化道畸形				
先天性膈疝	1(0.4)	1(0.9)	-	>0.05
食道闭锁	1(0.4)	0(0)	-	>0.05
肛门闭锁	1(0.4)	0(0)	-	>0.05
多指畸形	2(0.8)	1(0.9)	-	>0.05
先天性马蹄内翻足	1(0.4)	1(0.9)	-	>0.05
尿道下裂	0(0)	1(0.9)	-	>0.05
单发唇裂	1(0.4)	0(0)	-	>0.05
无脑畸形	1(0.4)	0(0)	-	>0.05
开放性脊柱裂	1(0.4)	0(0)	-	>0.05

表 3 两组新生儿围生期疾病比较 [例 (%)]

疾病	对照组 (n=256)	试管组 (n=106)	χ^2 值	P 值
早产儿	220(85.9)	90(84.9)	0.065	0.799
新生儿高胆红素血症	165(64.5)	65(61.3)	0.317	0.573
新生儿贫血	71(27.7)	31(29.2)	0.085	0.771
电解质紊乱	65(25.4)	29(27.4)	0.151	0.698
新生儿呼吸窘迫综合征	43(16.8)	20(18.9)	0.224	0.636
早产儿脑白质损伤	38(14.8)	17(16.0)	0.083	0.773
新生儿肺炎	24(9.4)	15(14.2)	1.779	0.182
新生儿寒冷损伤综合征	15(5.9)	7(6.6)	0.073	0.787
颅内出血	7(2.7)	6(5.7)	1.105	0.293
窒息	9(3.5)	6(5.7)	0.412	0.521
新生儿低血糖	11(4.3)	5(4.7)	0	1
消化道出血	20(7.8)	5(4.7)	1.117	0.291
急性肾衰	7(2.7)	3(2.8)	0	1
坏死性小肠结肠炎	2(0.8)	0(0)	-	>0.05

3 讨论

本研究中试管组产妇平均年龄高于对照组，与国外文献报道相同^[3]，这可能与试管组孕妇从不孕症的诊断到治疗后成功分娩一般需要花费较长时间有关。试管组剖宫产率也高于对照组，与国内外许多文献报道结果相似^[4-7]。由于通过 IVF-ET 受孕的产妇多为初产妇，年龄偏大，且多有妊娠合并症，使阴道试产的风险增加，加之医患双方对试管婴儿的高度重视，可能造成医疗干预过度，致使试管组剖宫产率较高。

尽管本研究中试管组产妇平均年龄和剖宫产率均高于对照组，但试管组产妇除妊娠高血压和妊娠期糖尿病发病率高于对照组外，其它妊娠合并症的发生率与对照组相比差异均无统计学意义。

多胎妊娠是妊娠高血压发生的高危因素。自然受孕双胎的产妇，其妊娠高血压发生率比单胎高 3~4 倍^[8]，而接受 IVF-ET 的产妇妊娠高血压发病率同样受多胎妊娠的显著影响。研究发现 IVF-ET 单胎妊娠者妊娠高血压的发病率为 9.8%，与自然单胎妊娠者发病率相近，而 IVF-ET 双胎妊娠时，妊娠高血压发病率高达 28.6%^[9]。本研究显示自然双胎妊娠的产妇妊娠高血压发生率为 31.3%，与文献报道相近。但试管组产妇妊娠高血压发生率 (47.2%) 明显高于文献报道，这可能与高龄初产妇在试管组所占比例大有关，因为高龄初产妇是妊娠高血压发生的高危因素^[8]。

本研究中试管组产妇妊娠高血压发生率显著高于对照组，原因可能有三点：首先，高龄初产妇在试管组所占比例大，这与 Adler-Levy 等^[6]的报道一致；其次，IVF-ET 产妇妊娠高血压的发生与超促排卵及绒

毛膜促性腺激素治疗有关^[10]。第三,试管婴儿中部分为赠卵妊娠,胚胎为完全异体妊娠,其免疫因素与妊高征发生的关系有待进一步研究^[9]。但是,也有研究显示 IVF-ET 双胎妊娠和自然双胎妊娠的产妇妊高征发生率差异无统计学意义^[5]。

关于两组产妇妊娠期糖尿病发生率,目前文献报道不一^[5-6,11]。一项国内研究提示年龄大于 25 岁是妊娠期糖尿病发生的危险因素^[12]。本研究结果显示两组产妇平均年龄均大于 25 岁,但差异无统计学意义,而试管组产妇妊娠期糖尿病发病率显著高于对照组,提示这一结果与年龄因素无关,与 Adler-Levy 等^[6]报道相同。本研究中试管组妊娠期糖尿病发病率高可能与试管组妊娠期糖尿病产妇患多囊卵巢综合征高达 80% (8/10) 有关,因多囊卵巢综合征可导致不孕,而不孕史被认为是妊娠期糖尿病的独立危险因素,其妊娠期糖尿病危险性为无不孕史的 1.64 倍^[13]。另外,试管组妊娠期糖尿病发病率高也可能与试管组中产妇因卵巢刺激使体内雌激素、孕激素、胰岛素样生长因子水平增高有关。

本研究两组妊高征和妊娠期糖尿病发病率均高于同类报道^[14-16]。这可能与来我院(西北地区较好的三甲医院)生产的产妇中高危产妇所占的比例较大有关。

本组资料提示试管组孕妇胎膜早破、先兆早产、贫血、胎盘早剥、羊水偏多、羊水偏少、前置胎盘、妊娠期胆汁淤积症、胎儿宫内窘迫、双胎输血综合征、急性心衰等其他并发症的发生率与对照组相比,差异均无统计学意义,与其他临床报道相似^[15,17-18]。

关于试管婴儿双胎与自然受孕双胎在宫内生长发育情况的比较,国外大部分研究结果显示:试管婴儿双胎较自然受孕双胎早产儿发病率高,且胎龄偏小^[4-5,19]。而本研究显示两组早产率均高于同类报道^[14,18],但两组之间早产儿发病率和胎龄均无明显差异,这与本院就诊的产妇(包括 IVF-ET 妊娠和自然妊娠)中患有多种妊娠并发症的产妇比率较高有关。低出生体重儿、极低出生体重儿、超低出生体重儿的发病率及平均体重两组有无差异,各家研究报道不一^[4,7,19],本研究显示两组差异均无统计学意义。

关于试管婴儿双胎围生期疾病发生率与自然

双胎是否有别,研究者有不同的讨论^[4,20-23]。本研究发现两组双胎的围生期疾病谱和发病率无明显差异;两组低出生体重儿、极低出生体重儿和超低出生体重儿的围生期疾病谱和发病率亦无明显差异。

本研究显示两组双胎出生缺陷率差异无统计学意义,均以心脏畸形发生率为高。与大部分国内外研究结果相似。但也有文献报道,试管婴儿组出生缺陷率较自然受孕组发生率高^[24],试管婴儿组先天性心脏畸形是自然受孕组的 4 倍^[25]。本研究中两组新生儿先天性心脏病发生率均明显高于同类报道(5%)^[26],主要原因仍与本院病理产妇居多有关,也与心脏 B 超的普及有很大关系。

综上所述,本研究结果显示 IVF-ET 双胎妊娠的产妇妊高征和妊娠期糖尿病发病率均显著高于自然双胎妊娠。试管组和对照组在其它产科结局和新生儿结局方面差异均无统计学意义。由于本研究样本量有限,关于试管婴儿双胎和自然双胎的近远期预后仍需多中心、大样本的长期观察随访。虽然目前无足够的证据表明试管婴儿比自然受孕婴儿先天缺陷和围生期疾病发生率高^[27-28],然而由于通过试管婴儿技术,尤其是卵胞浆内单精子注射技术来实现体外受精,便有可能使不明缺陷基因在整个人类基因进化中保存并流传下去,由此对后代造成的影响仍难以预料^[29]。由于试管婴儿技术实施体外受精-胚胎移植,其过程均在体外完成,体外培养时培养液和培养环境的各种因素可能会干扰配子和胚胎的代谢及基因表达,理论上增加了潜在的遗传性疾病的危险性,具体表现遗传印记是否有差别,仍需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 黄荷凤. 现代辅助生殖技术 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2009: 277-278.
- [2] Paoloni Giacobino A. Epigenetics in reproductive medicine[J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(5 pt 2): 51R-57R.
- [3] Anja P, Anne L, Steen R, et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/IC SI and 10362 non-IVF/IC SI twins born between 1995 and 2000[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(2): 435.
- [4] McDonald S, Murphy K, Beyene J, et al. Outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(1): 141-152.
- [5] Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, et al. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 189(2): 513-

- 518.
- [6] Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007, 133(2): 173-178.
- [7] 伍琼芳, 许定飞, 赵琰, 等. 504例试管婴儿双胎及自然妊娠双胎临床结局分析[J]. *江西医药*, 2010, 46(2): 95-97.
- [8] 乐杰. 妇产科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 92, 121.
- [9] 叶蓉华, 张丽珠, 杨孜, 等. 体外受精-胚胎移植后妊娠妇女的产科结局[J]. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(3): 157-159.
- [10] 范淑丽. 试管婴儿孕妇的产科高危因素分析及护理体会[J]. *河北医学*, 2002, 8(2): 175-176.
- [11] Luke B, Brown MB, Nugent C, et al. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous conception versus assisted conception twin pregnancies[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(2): 315-319.
- [12] 任香梅, 黄水平, 邵继红, 等. 妊娠期糖尿病发病率及危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(21): 2954-2955.
- [13] 毛淑芳. 妊娠期糖尿病的危险因素[J]. *国外医学内分泌分册*, 1998, 18(4): 202-204.
- [14] Choi SJ, Kim HS, Roh CR. Pregnancy outcomes of twins after in vitro and spontaneous fertilization[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2006, 94(1): 49-51.
- [15] Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, et al. IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2010, 21(3): 422-428.
- [16] 韦义军, 陈继昌, 曾红军. 试管婴儿双胎与自然妊娠双胎的比较分析[J]. *重庆医学*, 2010, 39(21): 2960-2961.
- [17] VanBeijsterveldt CEM, Bartels M, Boomsma DI. Comparison of naturally conceived and IVF-DZ twins in the Netherlands Twin Registry: a developmental study[J]. *J Pregnancy*, 2011, 2011: 517614.
- [18] 曾梦艳, 胡玲玲. 辅助生殖技术受孕双胎与自然受孕双胎妊娠结局分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20(3): 108-109.
- [19] McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148(2): 105-113.
- [20] Lambalk C, van Hooft M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(4): 731-736.
- [21] Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, et al. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation[J]. *Fertil Steril*, 1996, 66(1): 105-109.
- [22] Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, et al. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies[J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(4): 653-659.
- [23] 王建湘, 王庆红. 试管双胎婴儿临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2003, 5(6): 553-554.
- [24] Wang XM, Chang YM, Zhao XY, et al. Study on the neonatal outcomes and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization[J]. *Chin J Perinat Med*, 2005, 8(4): 246-250.
- [25] Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(5): 1391.
- [26] Cooke RWI. Neonatal care of twins[M]//Ward RH, Whittle M. Multiple pregnancy. London: RCOG Press, 1995: 283-296.
- [27] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Genetic considerations related to intracytoplasmic sperm injection(ICS)[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(5 Suppl): S182-S184.
- [28] Kurinczuk JJ. Safety issues in assisted reproduction technology. From theory to reality-just what are the data telling us about ICSI of spring health and future fertility and should we be concerned[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(5): 925-931.
- [29] 彭靖, 卢大儒. 试管婴儿技术的发展与探讨[J]. *自然杂志*, 2010, 32(6): 338-343.

(本文编辑: 万静)