

· 预防医学研究 ·

辅助生殖多胎妊娠的影响因素研究

刘丰^{1,2},刁飞扬^{2,3},凌秀凤^{2,4},管一春⁵,谭季春⁶,吕红^{1,2},杜江波^{1,2},沈洪兵^{1,2},胡志斌^{1,2*}

¹南京医科大学公共卫生学院, ²生殖医学国家重点实验室, 江苏 南京 211166; ³南京医科大学第一附属医院临床生殖医学中心, 江苏 南京 210029; ⁴南京医科大学附属妇产医院辅助生殖医学中心, 江苏 南京 210004; ⁵郑州大学第三附属医院生殖医学中心, 河南 郑州 450052; ⁶中国医科大学附属盛京医院生殖医学中心, 辽宁 沈阳 110022

[摘要] 目的:探讨辅助生殖技术治疗后多胎妊娠的影响因素。方法:研究纳入2013年1月—2016年12月在南京医科大学第一附属医院、南京医科大学附属妇产医院、郑州大学第三附属医院和中国医科大学附属盛京医院生殖中心接受辅助生殖治疗并临床妊娠的患者为研究对象,共计19 434例,其中单胎妊娠14 765例,多胎妊娠4 669例,采用Logistic回归模型分析多胎妊娠的影响因素。结果:在多因素Logistic回归分析中,移植2个胚胎是多胎妊娠最主要的影响因素,与单胎妊娠相比,比值比(OR)36.54,95%置信区间(CI):27.89~47.86。年龄、周期类型、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)日孕酮水平、获卵数、移植胚胎阶段、累计胚胎评分与双胚胎移植后多胎妊娠相关,OR(95% CI)分别为0.62(0.55~0.70)、0.84(0.77~0.92)、0.86(0.80~0.92)、1.21(1.12~1.31)、1.28(1.13~1.46)、1.19(1.15~1.23)。单胚胎移植后,仅高累计胚胎评分与多胎妊娠风险降低有关(OR:0.68;95% CI:0.47~0.99)。结论:移植胚胎数、年龄、周期类型、hCG日孕酮水平、获卵数、移植胚胎阶段、累计胚胎评分是辅助生殖治疗后多胎妊娠的影响因素。

[关键词] 辅助生殖技术;胚胎移植;多胎妊娠;相关因素

[中图分类号] R714.23

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-762-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20190529

Study on the influencing factors of multiple pregnancies after assisted reproduction technology

Liu Feng^{1,2}, Diao Feiyang^{2,3}, Ling Xiufeng^{2,4}, Guan Yichun⁵, Tan Jichun⁶, Lv Hong^{1,2}, Du Jiangbo^{1,2}, Shen Hongbing^{1,2}, Hu Zhibin^{1,2*}

¹School of Public Health, ²State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ³Department of Reproduction, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ⁴Department of Reproduction, the Affiliated Obstetrics and Gynaecology Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210004; ⁵Department of Reproduction, Henan Medical Maternity and Child Health Care Hospital, Zhengzhou 450052; ⁶Department of Reproduction, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the influencing factors of multiple pregnancies following assisted reproductive technology. **Methods:** The study included 19 434 embryo transferred cycles (14 765 singleton pregnancy cycles, 4 669 multiple pregnancy cycles) resulted in clinical pregnancy from four reproductive centers in China (the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, the Obstetrics and gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, and the Shengjing Hospital of China Medical University), during January 2013 and December 2016. Logistic regression model was used to analyze the related factors of the occurrence of multiple pregnancies. **Result:** In multivariable logistic regression analysis, transplanting two embryos was the major factor in multiple pregnancies, and the odds ratio (OR) compared with single embryo transfer was 36.54, 95% confidence interval (CI): 27.89~47.86. Age, cycle type, progesterone level on hCG trigger day,

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC1000200);国家自然科学基金(81602927);江苏省自然科学基金(BK20161031)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhibin_hu@njmu.edu.cn

number of oocytes retrieved, stage of embryo transferred and cumulative embryo score were associated with multiple pregnancies from double embryo transfer [OR (95% CI) were: 0.62 (0.55~0.70), 0.84 (0.77~0.92), 0.86 (0.80~0.92), 1.21 (1.12~1.31), 1.28 (1.13~1.46), 1.19 (1.15~1.23), respectively]. High cumulative embryo score was the only factor associated with decreased risk of multiple pregnancies from single embryo transfer (OR:0.68;95% CI:0.47~0.99). **Conclusion:** Number of embryos transferred, age, cycle type, progesterone level on hCG trigger day, number of oocytes retrieved, stage of embryo transferred and cumulative embryo score were identified as related factors of multiple pregnancies following assisted reproductive technology.

[Key words] assisted reproductive technology; embryo transfer; multiple pregnancies; relevant factor

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(05):762-768]

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)是目前最有效的生育治疗手段。全球每年大约进行150万个体外受精(*in vitro* fertilization, IVF)或单精子卵胞浆内注射(*intra-cytoplasmic sperm injection*, ICSI)周期,导致约35万“试管婴儿”出生^[1]。为了提高妊娠概率,1次移植2个或2个以上的胚胎是国际通行做法,但也导致多胎妊娠率显著增加。中国生殖医学协会数据报告系统显示,2016年中国生殖医学中心多胎妊娠率仍超过30%。

多胎妊娠会增加妊娠母亲发生自然流产、妊娠期高血压、重度子痫前期、妊娠期糖尿病等其他产科并发症和不良预后的风险^[2-3]。此外,早产仍然是多胎妊娠最严重的并发症。来自世界卫生组织全球调查的数据显示,35.2%的双胞胎为早产(<37周)^[4]。多胞胎婴儿低出生体重或极低出生体重、小于胎龄儿、先天畸形、围产期死亡的风险也较高^[5-6]。因此,本研究拟基于多中心辅助生殖诊疗数据,探讨辅助生殖多胎妊娠的影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究基于2013年1月—2016年12月南京医科大学第一附属医院、南京医科大学附属妇产医院、郑州大学第三附属医院和中国医科大学附属盛京医院生殖中心的辅助生殖治疗临床数据。选取纳入辅助生殖治疗后发生临床妊娠的自体胚胎移植周期及关键变量[女性年龄、周期类型、治疗方案、受精方式、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)日子宫内膜厚度、移植胚胎数、移植胚胎发育阶段、累计胚胎评分、孕囊数等]齐全的数据,共计20 945个临床妊娠周期。临床妊娠定义为:胚胎移植6周后经阴道超声检查可见宫内孕囊显像。排除标准为:接受植入前遗传学诊断或未成熟卵母细胞体外成熟培养的周期($n=26$)、子宫异常(如先天性畸形、肌瘤、息肉、宫腔粘连、子宫腺肌

症等)($n=41$)、核型异常($n=295$)、移植3个或以上胚胎的周期($n=1 149$)。最终,本研究共纳入19 434个临床妊娠周期。按照超声检查下孕囊个数将多胎妊娠者作为病例组,共4 669例(双胎妊娠4 618例,高序妊娠51例),单胎妊娠者作为对照组,共14 765例。胚胎移植6周后超声检查下宫内仅见1个孕囊为单胎妊娠,多于1个孕囊则为多胎妊娠。

1.2 方法

1.2.1 人口学变量

人口学变量包括女性就诊时的实际年龄,怀孕前体重指数(body mass index, BMI),不孕类型(原发性不孕或继发性不孕)以及不孕年限。

1.2.2 辅助生殖治疗相关变量

通过辅助生殖管理系统获取治疗相关变量,包括周期类型(新鲜周期或复苏周期),治疗方案(激动剂方案、拮抗剂方案、包括微刺激方案等的其他方案),促性腺激素剂量, hCG日雌二醇、孕酮, hCG日子宫内膜厚度,受精方式(IVF或ICSI),获卵数,移植胚胎数,移植胚胎阶段(卵裂期或囊胚)和累计胚胎评分。

卵裂期胚胎按照ASEBIR胚胎评估标准^[7]进行评估,分为优、良、差等级。囊胚期胚胎根据形态学分级进行评估:优($\geq 3AA$ 、3-6AB、3-6BA、1-2AA),良(3-6BB、3-6AC、3-6CA、1-2AB、1-2BA),差(1-6BC、1-6CB、1-6CC、1-2BB)^[8]。每个等级赋予分值(优为3分,良为2分,差为1分)作为胚胎评分。将所有移植胚胎的胚胎评分相加,得到累计胚胎评分。

1.3 统计学方法

对于组间人口学资料和临床数据,连续性变量用 t 检验或mann whitney u 检验进行组间比较。分类变量采用卡方检验进行组间比较。用Logistic回归模型的比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)评估患者个体因素、临床因素与多胎妊娠的关联。采用R软件进行统计分析(3.3.3版)。所有统计学检验均为双侧检验,检验水

准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征比较

表1为本研究中14 765例单胎妊娠周期和

4 669例多胎妊娠周期的人口学特征和临床特征。多胎妊娠的总体发生率为24.0%(4 669/19 434)。研究发现,与单胎妊娠相比,多胎妊娠的孕妇年龄明显较小,不孕年限较短,促性腺激素剂量和hCG日子宫内膜厚度较大,hCG日孕酮水平、获卵数和累

表1 临床妊娠周期的人口学特征和临床特征
Table 1 Demographics and clinical characteristics of clinical pregnancies

变量	多胎妊娠周期(n=4 669)	单胎妊娠周期(n=14 765)	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.29 \pm 3.91	30.23 \pm 4.38	<0.001
BMI(kg/m ² , n(%))			0.230
<18.5	280(6.00)	877(5.94)	
18.5~24.9	3 234(69.27)	9 854(66.74)	
25.0~29.9	730(15.63)	2 440(16.53)	
≥ 30.0	87(1.86)	250(1.69)	
缺失	338(7.24)	1 344(9.10)	
周期类型[n(%)]			<0.001
新鲜周期	2 525(54.08)	6 197(41.97)	
复苏周期	2 144(45.92)	8 568(58.03)	
不孕类型[n(%)]			<0.001
原发不孕	2 671(57.21)	8 034(54.41)	
继发不孕	1 686(36.11)	5 758(39.00)	
缺失[n(%)]	312(6.68)	973(6.59)	
不孕年限(年, $\bar{x} \pm s$)	3.62 \pm 2.64	3.81 \pm 2.86	0.004
缺失[n(%)]	385(8.25)	1 242(8.41)	
治疗方案[n(%)]			<0.001
激动剂方案	3 425(73.36)	9 300(62.99)	
拮抗剂方案	651(13.94)	2 613(17.70)	
其他	593(12.70)	2 852(19.31)	
促性腺激素剂量(U, $\bar{x} \pm s$)	1 889.31 \pm 869.62	1 737.51 \pm 869.56	<0.001
缺失[n(%)]	1(0.02)	91(0.62)	
hCG日雌二醇(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	4 382.48 \pm 2 612.56	4 331.44 \pm 2 857.99	0.135
缺失[n(%)]	150(3.21)	308(2.09)	
hCG日孕酮(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	1.72 \pm 33.21	1.24 \pm 0.81	0.001
缺失[n(%)]	169(3.62)	382(2.59)	
hCG日子宫内膜厚度(mm, $\bar{x} \pm s$)	10.43 \pm 2.55	9.86 \pm 2.69	<0.001
受精方式[n(%)]			0.085
IVF	3 268(69.99)	10 135(68.64)	
ICSI	1 401(30.01)	4 630(31.36)	
获卵数($\bar{x} \pm s$)	9.71 \pm 5.44	9.41 \pm 5.55	<0.001
缺失[n(%)]	33(0.71)	49(0.33)	
移植胚胎数[n(%)]			<0.001
1	63(1.35)	5 813(39.37)	
2	4 606(98.65)	8 952(60.63)	
移植胚胎阶段[n(%)]			<0.001
卵裂期	4 054(86.83)	10 810(73.21)	
囊胚	615(13.17)	3 955(26.79)	
累计胚胎评分($\bar{x} \pm s$)	4.38 \pm 1.19	3.44 \pm 1.38	<0.001

计胚胎评分较高。在多胎妊娠周期中,更倾向于采用新鲜胚胎移植,不孕类型为原发不孕,移植2个胚胎和卵裂期胚胎。而BMI、hCG日雌二醇及受精方式均无统计学差异。

2.2 多胎妊娠影响因素 Logistic 回归分析模型

2.2.1 单因素和多因素分析结果

在单因素 Logistic 回归分析中,除不孕年限、hCG日雌二醇、受精方式外,其余因素均与多胎妊娠的概率相关(表2)。移植多个胚胎的多胎妊娠风险显著增加 $OR=47.48, 95\%CI: 36.94\sim 61.01, P<0.001$),与预期一致。单因素 Logistic 回归模型中有统计学意义的变量,用于构建多因素 Logistic 回归模型。

研究发现相比35岁以下女性,35岁及以上女性多胎妊娠的风险降低35%($OR=0.65, 95\%CI: 0.57\sim 0.73, P<0.001$)。与新鲜周期相比,复苏周期冻胚移植的女性多胎妊娠的风险略低($OR=0.85, 95\%CI: 0.78\sim 0.93, P<0.001$)。接受微刺激方案等其他治疗方案的女性较激动剂治疗方案风险升高16%($OR=1.16, 95\%CI: 1.02\sim 1.32, P=0.025$)。与hCG日孕酮水平低于1.10 ng/mL的女性相比,孕酮水平高于1.10 ng/mL的女性风险降低13%($OR=0.87, 95\%CI: 0.81\sim 0.94, P<0.001$)。此外,与获卵数9个以下相比,获得9个及以上卵细胞的女性发生多胎妊娠的风险更高。移植2个胚胎后,发生多胎妊娠的风险显著高于单个胚胎移植($OR=36.54, 95\%CI: 27.89\sim 47.86, P<0.001$)。此外,囊胚移植也是多胎妊娠的危险因素($OR=1.21, 95\%CI: 1.07\sim 1.37, P=0.003$),高累计胚胎评分也增加了多胎妊娠的发生率($OR=1.18, 95\%CI: 1.14\sim 1.22, P<0.001$)。

2.2.2 多胎妊娠影响因素的分层分析

鉴于多个胚胎移植是公认的导致多胎妊娠概率大幅增加的因素,进一步根据移植胚胎的数量进行分层分析。单胚胎移植周期中多胎妊娠率为1.07%(63/5876),双胚胎移植周期中多胎妊娠率为33.97%(4606/13558)。如表3所示,单胚胎移植后,仅高累计胚胎评分与多胎妊娠的风险降低有关,胚胎评分每增加1分,风险降低32%($OR=0.68, 95\%CI: 0.47\sim 0.99, P=0.048$)。对于双胚胎移植,发现多个因素与多胎妊娠的发生显著相关。与35岁以下女性相比,35岁及以上女性多胎妊娠的风险降低了38%,趋势具有统计学意义($OR=0.62, 95\%CI: 0.55\sim 0.70, P<0.001, P_{trend}<0.001$)。复苏周期冻胚移植较鲜胚移植多胎妊娠的风险降低了16%($OR=0.84, 95\%CI: 0.77\sim 0.92, P<0.001$)。此外,与hCG

日孕酮低于1.10 ng/mL的女性相比,多胎妊娠风险随孕酮水平升高降低了14%($OR=0.86, 95\%CI: 0.80\sim 0.92, P<0.001$)。获得的卵母细胞数越多,多胎妊娠的风险就越高。具体而言,获卵数 ≥ 9 的女性,多胎妊娠的风险增加了21%($P<0.001, P_{trend}<0.001$)。与卵裂期胚胎移植相比,囊胚期胚胎移植多胎妊娠的发生率增大了0.28倍($OR=1.28, 95\%CI: 1.13\sim 1.46, P<0.001$)。就累计胚胎评分而言,胚胎评分每增加1分,多胎妊娠的风险增加19%。

3 讨论

本研究中,辅助生殖人群多胎妊娠的总发生率为24.0%。本研究主要发现:高累计胚胎评分显著降低单胚胎移植后同卵双胎风险,女性年龄、周期类型、hCG日孕酮、获卵数、移植胚胎阶段和累计胚胎评分是双胚胎移植后多胎妊娠的独立影响因素。

在单胚胎移植和双胚胎移植中,发生多胎妊娠的机制不同。单胚胎移植中多胎妊娠意味着胚胎分裂和同卵双胎。相关因素可通过影响受精卵分裂成2个甚至3个或4个而导致多胎妊娠。对于双胚胎移植,相关因素通过影响2个胚胎着床,然后发展成双卵双胎。虽然双胚胎移植后也可发生同卵双胎,但与2个胚胎同时着床相比,同卵双胎的发生率仅为1.5%左右^[9],可以忽略不计。

本研究表明,只有累计胚胎评分与单胚胎移植后发生同卵双胎的风险呈负相关。在胚胎发育过程中,内部压力及酶解反应使胚胎外层透明带发生溶解,囊胚穿出透明带,在宫腔内着床。评分较低的胚胎可能存在透明带异常^[7],导致囊胚孵化过程中在透明带缺口处嵌顿,从而增加胚胎分裂的风险,形成同卵双胎。此外,利用延时摄像技术对早期胚胎发育进行监测发现,评分较低的胚胎内细胞团较松散,这可能是胚胎易分裂的危险因素之一,继而导致同卵双胎的发生^[10]。

研究发现35岁以上的女性与35岁以下的女性相比,双胚胎移植后多胎妊娠发生的概率降低38%,与既往研究一致^[11]。随年龄增大,卵母细胞质量明显下降,26岁以后非整倍体现象呈可预测地增加,复杂非整倍体的比例也随年龄上升^[12]。卵母细胞质量和非整倍体的改变限制了胚胎的发育和着床潜能,从而降低了发生多胎妊娠的风险。

至于复苏周期与多胎妊娠的关系,本研究发现复苏周期双胚胎移植的多胎妊娠风险相比新鲜周期下降了16%。冷冻复苏过程对胚胎的损害是不

表2 辅助生殖临床妊娠周期中多胎妊娠相关因素的Logistic回归分析
Table 2 Logistic regression analysis of multiple pregnancies in ART clinical pregnancies

变量	多胎妊娠/总数	多胎妊娠率(%)	单因素分析		多因素分析 ^a	
			OR(95% CI)	P值	OR(95%CI)	P值
年龄(岁)						
<35	4 200/16 474	25.49	1.00		1.00	
≥35	469/2 960	15.84	0.55(0.50~0.61)	<0.001	0.65(0.57~0.73)	<0.001
BMI(kg/m ²)						
<18.5	280/1 157	24.20	0.97(0.85~1.12)	0.699	0.94(0.81~1.10)	0.458
18.5~24.9	3 234/13 087	24.71	1.00		1.00	
25.0~29.9	730/3 169	23.04	0.91(0.83~0.99)	0.049	0.91(0.82~1.01)	0.078
≥30.0	87/337	25.82	1.06(0.83~1.34)	0.643	1.04(0.78~1.38)	0.789
周期类型						
新鲜周期	2 525/8 722	28.95	1.00		1.00	
复苏周期	2 144/10 712	20.01	0.61(0.58~0.66)	<0.001	0.85(0.78~0.93)	<0.001
不孕类型						
原发不孕	2 671/10 705	24.95	1.00		1.00	
继发不孕	1 686/7 444	22.65	0.88(0.82~0.94)	<0.001	1.01(0.93~1.09)	0.846
不孕年限(年)						
<3.0	1 783/7 235	24.64	1.00		1.00	
≥3.0	2 501/10 572	23.66	0.95(0.88~1.02)	0.130	1.00(0.92~1.08)	0.924
治疗方案						
激动剂方案	3 425/12 725	26.92	1.00		1.00	
拮抗剂方案	651/3 264	19.94	0.68(0.62~0.74)	<0.001	0.91(0.81~1.01)	0.069
其他	593/3 445	17.21	0.56(0.51~0.62)	<0.001	1.16(1.02~1.32)	0.025
促性腺激素剂量(U)						
<1 650	2 014/9 523	21.15	1.00		1.00	
≥1 650	2 654/9 819	27.03	1.38(1.29~1.48)	<0.001	0.94(0.86~1.02)	0.124
hCG日雌二醇(pg/mL)						
<4 040	2 264/9 485	23.87	1.00		1.00	
≥4 040	2 255/9 491	23.76	0.95(0.88~1.02)	0.130	0.96(0.88~1.04)	0.307
hCG日孕酮(ng/mL)						
<1.10	2 322/9 325	24.90	1.00		1.00	
≥1.10	2 178/9 558	22.79	0.89(0.83~0.95)	0.001	0.87(0.81~0.94)	<0.001
hCG日子宫内膜厚度(mm)						
<7	350/2 246	15.58	1.00		1.00	
7~14	3 882/15 666	24.78	1.79(1.58~2.01)	<0.001	1.09(0.94~1.27)	0.250
≥14	437/1 522	28.71	2.18(1.86~2.56)	<0.001	1.13(0.93~1.37)	0.220
受精方式						
IVF	3 268/13 403	24.38	1.00		1.00	
ICSI	1 401/6 031	23.23	0.94(0.87~1.01)	0.082	0.95(0.88~1.03)	0.244
获卵数(个)						
<9	2 026/8 994	22.53	1.00		1.00	
≥9	2 610/10 358	25.20	1.16(1.09~1.24)	<0.001	1.15(1.07~1.25)	<0.001
移植胚胎数(个)						
1	63/5 876	1.07	1.00		1.00	
2	4 606/13 558	33.97	47.48(36.94~61.01)	<0.001	36.54(27.89~47.86)	<0.001
移植胚胎阶段						
卵裂期	4 054/14 864	27.27	1.00		1.00	
囊胚	615/4 570	13.46	0.42(0.38~0.46)	<0.001	1.21(1.07~1.37)	0.003
累计胚胎评分(分)	4 669/19 434	24.02	1.68(1.64~1.72)	<0.001	1.18(1.14~1.22)	<0.001

a:调整年龄,周期类型,治疗方案,促性腺激素剂量,hCG日孕酮,hCG日子宫内膜厚度,获卵数,移植胚胎数,移植胚胎阶段,累计胚胎评分。

表3 单胚胎移植和双胚胎移植的多胎妊娠亚组分析

Table 3 Subgroup analysis of multiple pregnancies in single embryo transfer and double embryo transfer

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
年龄(岁)				
<35	1.00		1.00	
≥35	1.08(0.57~2.07)	0.805	0.62(0.55~0.70)	<0.001
<i>P</i> _{trend}	1.04(0.98~1.11)	0.155	0.96(0.95~0.97)	<0.001
周期类型				
新鲜周期	1.00		1.00	
复苏周期	1.23(0.66~2.30)	0.513	0.84(0.77~0.92)	<0.001
治疗方案				
激动剂方案	1.00		1.00	
拮抗剂方案	0.77(0.37~1.59)	0.480	0.91(0.81~1.01)	0.071
其他	0.89(0.48~1.67)	0.720	1.12(0.99~1.26)	0.082
hCG日孕酮(ng/mL)				
<1.100	1.00		1.00	
≥1.100	1.67(0.97~2.86)	0.064	0.86(0.80~0.92)	<0.001
<i>P</i> _{trend}	1.08(0.81~1.44)	0.589	1.00(0.99~1.01)	0.475
获卵数				
<9	1.00		1.00	
≥9	1.00(0.54~1.87)	0.995	1.21(1.12~1.31)	<0.001
<i>P</i> _{trend}	1.04(0.98~1.09)	0.173	1.02(1.01~1.03)	<0.001
移植胚胎阶段				
卵裂期	1.00		1.00	
囊胚	0.59(0.31~1.11)	0.102	1.28(1.13~1.46)	<0.001
累计胚胎评分(分)	0.68(0.47~0.99)	0.048	1.19(1.15~1.23)	<0.001

可避免的,可能会损害胚胎的发育能力,从而导致种植失败。既往有研究显示,冷冻胚胎移植与IVF/ICSI周期后的妊娠丢失率增加有关,尤其是早期妊娠丢失^[13]。因此冷冻胚胎移植后多胎妊娠风险降低可能是其中一个胚胎发生了生化妊娠。

本研究发现双胚胎移植中,获卵数显著影响多胎妊娠发生的机会。获卵数可以作为衡量卵巢反应的指标,诱导排卵后获得的卵母细胞数量较多,提示卵巢反应较好,已被证实与着床潜能较高有关^[14]。此外,获得的卵母细胞数量越多,获得胚胎数量就越多,从而获得高质量胚胎的机会也就越大^[15]。类似地,累计胚胎评分是衡量胚胎质量的直接指标,胚胎质量决定着床率和妊娠率^[16]。因此,高质量的胚胎移植是增加双胚胎移植后多胎妊娠的独立危险因素。累计胚胎评分可作为推荐临床移植胚胎数量的指标。

本研究结果提示囊胚移植可能增加双胚胎移植周期中多胎妊娠发生的风险。在生理条件下,胚胎进入子宫前,第5或第6天在输卵管中发育成桑椹胚或囊胚,囊胚期胚胎移植可提供胚胎与子宫内

膜更好的生理同步性^[17]。此外,由于有染色体或基因组异常的胚胎可能在囊胚培养过程中被自然淘汰,延长胚胎培养时间使高发育潜力的胚胎实现了自我选择^[18]。

除了胚胎特征外,子宫内膜容受性也可能影响多胎妊娠的发生。我们首次发现,在双胚胎移植周期中,与hCG日孕酮水平低于1.10 ng/mL的女性相比,孕酮水平较高的女性发生多胎妊娠的风险下降了14%。孕酮的增加有可能使子宫内膜提前进入分泌期,而对胚胎没有影响。进而影响子宫内膜容受性,导致胚胎与子宫内膜的不同步,降低着床率^[19]。也有研究表明孕酮水平影响着床窗口期子宫内膜基因表达谱,导致着床窗口提前关闭,干扰胚胎与子宫内膜的同步^[20]。

本研究通过对多中心的辅助生殖诊疗数据的分析,详细阐述了单胚胎和双胚胎移植后发生多胎妊娠的影响因素,首次发现hCG日孕酮水平与ART治疗后的多胎妊娠呈负相关。鉴于高孕酮水平对子宫内膜容受性和胚胎种植率的不良影响,治疗过程中应尽量避免此类事件的发生,提高胚胎种植

率,推广单胚胎移植,以降低多胎妊娠率。

[参考文献]

- [1] Qiao J, Feng HL. Assisted reproductive technology in China: compliance and non-compliance [J]. *Transl Pediatr*, 2014, 3(2):91-97
- [2] 田红霞. 1 498 例多胎妊娠管理模式探讨及妊娠结局调查[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 9(10):1487-1488
- [3] 徐琳, 孙丽洲, 刘娟, 等. Logistic 回归分析重度子痫前期母婴不良结局的风险因素[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(8):1151-1153
- [4] Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70549
- [5] Qin J, Wang H, Sheng X, et al. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(6):1492-1508
- [6] 张燕, 董娟, 蔡令波, 等. IVF/ICSI-ET 术后双胎妊娠的临床结局及预防对策[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(9):1297-1301
- [7] Balaban B, Brison D, Calderón G, et al. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(6):1270-1283
- [8] Irani M, Reichman D, Robles A, et al. Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(3):664-670
- [9] Liu H, Liu J, Chen S, et al. Elevated incidence of monozygotic twinning is associated with extended embryo culture, but not with zona pellucida manipulation or freeze-thaw procedure [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(6):1044-1050
- [10] Otsuki J, Iwasaki T, Katada Y, et al. Grade and looseness of the inner cell mass may lead to the development of monozygotic diamniotic twins [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(3):640-644
- [11] Kim MS, Kim JH, Jee BC, et al. Factors affecting occurrence of twin pregnancy after double embryo transfer on day 3 [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(8):1223-1228
- [12] Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15, 169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(3):656-663
- [13] Hu L, Du J, Lv H, et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1):74
- [14] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1616-1624
- [15] Groeneveld E, Lambers MJ, Stakelbeek ME, et al. Factors associated with dizygotic twinning after IVF treatment with double embryo transfer [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(10):2966-2970
- [16] Fauque P, Léandri R, Merlet F, et al. Pregnancy outcome and live birth after IVF and ICSI according to embryo quality [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24(5):159-165
- [17] Diedrich K, Fauser BC, Devroey P, et al. The role of the endometrium and embryo in human implantation [J]. *Hum Reprod Update*, 2007, 13(4):365-377
- [18] Magli MC, Jones GM, Gras L, et al. Chromosome mosaicism in day 3 aneuploid embryos that develop to morphologically normal blastocysts *in vitro* [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(8):1781-1786
- [19] Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for *in vitro* fertilization: analysis of over 4000 cycles [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(8):2092-2100
- [20] Labarta E, Martínez-Conejero JA, Alamá P, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(7):1813-1825

[收稿日期] 2019-02-03