

1998—2007 年上海市体外受精-胚胎移植 子代出生缺陷情况分析

韩金兰 陈华 牛志宏 孙贻娟 孙晓溪 赵晓明 匡延平 滕晓明
纪亚忠 汪玉宝 冯云

【摘要】 目的 对 1998—2007 年上海市体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 子代出生缺陷情况进行分析, 了解影响出生缺陷发生的因素。方法 回顾性分析 1998—2007 年于上海市 7 个生殖医学中心 (包括上海集爱遗传与不育诊疗中心、上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学中心、上海交通大学医学院附属瑞金医院生殖医学中心、国际和平妇幼保健院生殖医学中心、上海第一妇婴保健院生殖医学中心、上海市第九人民医院及上海长海医院生殖医学中心) 接受辅助生殖技术助孕并妊娠 28 周后分娩活产新生儿的产妇及其子代的随访资料。共收集产妇 6551 例及其子代 8507 例。了解子代的出生缺陷类型及发生率, 并分析不同辅助生殖技术、子代性别、产妇年龄、妊娠胚胎数及精子获取方式对出生缺陷发生的影响。结果 8507 例子代中, 出生缺陷发生率为 1.08% (92/8507), 其中循环系统畸形的发生率最高, 占有所有出生缺陷的 34% (31/92)。IVF 后移植新鲜胚胎、IVF 后移植冻融胚胎、卵母细胞胞质内单精子注射 (ICSI) 后移植新鲜胚胎及 ICSI 后移植冻融胚胎者的出生缺陷率分别为 1.21% (34/2799)、1.07% (20/1871)、1.04% (23/2212) 和 0.92% (15/1625), 分别比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。男性和女性子代出生缺陷的发生率分别为 1.12% (49/4371) 和 1.02% (42/4136), 两者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 子代出生缺陷的发生率随母亲年龄的增加而增长, 其中母亲年龄 < 30 岁者为 0.84% (41/4884), 与 > 35 岁者 [1.77% (16/902)] 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 单胎、双胎及三胎妊娠者的子代出生缺陷发生率分别为 0.53% (25/4679)、1.59% (57/3576) 和 3.97% (10/252), 分别比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 采用自然射精、附睾穿刺和他人供精方式出生的子代出生缺陷发生率分别为 1.09% (81/7419)、1.21% (7/579) 和 0.79% (4/509), 分别比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 IVF-ET 未增加子代出生缺陷的发生率, 不同授精方式、胚胎处理方式及精子获取方式也与子代出生缺陷发生率无关, 而高龄产妇和多胎妊娠则明显增加子代出生缺陷的发生率。

【关键词】 受精, 体外; 胚胎移植; 先天畸形; 妊娠, 多胎

A 10-year survey on birth defects after in vitro fertilization-embryo transfer in Shanghai HAN Jin-lan*, CHEN Hua, NIU Zhi-hong, SUN Yi-juan, SUN Xiao-xi, ZHAO Xiao-ming, KUANG Yan-ping, TENG Xiao-ming, JI Ya-zhong, WANG Yu-bao, FENG Yun. *Shanghai Ji-Ai Genetics and IVF Institute, Shanghai 200025, China

Corresponding author: FENG Yun, Center of Reproductive Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Medical School of Shanghai Jiaotong University, Email: artruijin@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To survey birth defects of neonates conceived by using various types of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) between 1998 and 2007 in Shanghai. Methods From 1998 to 2007, 8507 neonates from 6551 pregnancies conceived through assistant reproductive technology (ART) from 7 reproductive medicine center in Shanghai were enrolled in this retrospective study, including Shanghai Ji-Ai Genetics and IVF Institute, Shanghai Jiaotong University School of Medicine affiliated Renji Hospital, Ruijin Hospital, China Welfare Institute International Maternal and Infant Health Hospital, Shanghai First

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2010.02.010

作者单位: 200025 上海集爱遗传与不育诊疗中心 (韩金兰、陈华); 上海交通大学医学院附属瑞金医院生殖医学中心 (牛志宏、孙贻娟、冯云), 仁济医院生殖医学中心 (赵晓明); 国际和平妇幼保健院生殖医学中心 (孙晓溪); 上海市第九人民医院生殖医学中心 (匡延平); 上海第一妇婴保健院生殖医学中心 (滕晓明); 上海长海医院生殖医学中心 (纪亚忠); 上海市计划生育科学研究所生殖生物学研究室 (汪玉宝)

通信作者: 冯云, Email: artruijin@yahoo.com.cn

Maternity and Infant Health Hospital, Shanghai the Ninth People's Hospital and the Second Military Medical University affiliated Changhai Hospital. The clinical data about the type and incidence of birth defect were analyzed. Meanwhile, the factors associated with birth defect were investigated, such as various ART, gender, mother age, numbers of gestational sac, the source and quality of sperm. **Results** The birth defect rate was 1.08% (92/8507) and the most remarkable malformation occurred in circulation system [34% (31/92)]. The rates of major congenital malformations were 1.21% (34/2799) in fresh conventional IVF-ET, 1.07% (20/1871) in IVF-frozen-thawed embryo transfer (IVF-FET), 1.04% (23/2212) in fresh intracyto plasmic sperm injection (ICSI)-ET and 0.92% (15/1625) in ICSI-FET, which did not show statistical difference ($P > 0.05$). There was also no significantly different incidence of malformations between 1.12% (49/4371) in male neonates and 1.02% (42/4136) in female neonates ($P > 0.05$). However, the occurrence of congenital malformation is positively related with maternal age, the rates were 0.84% (41/4884) in mother's age less than 30 years and 1.77% (16/902) in mother's age more than 35 years, which reached statistical difference ($P < 0.05$). It also showed remarkable different incidence among 0.53% (25/4679) in singletons, 1.59% (57/3576) in twins and 3.97% (10/252) in triplets ($P < 0.05$). No remarkable difference of malformation rate among sperm sources used in fertilization were observed, including 1.09% (81/7419) in ejaculated sperm, 1.21% (7/579) in percutaneous epididymal aspiration (PESA) and 0.79% (4/509) in donor sperm ($P > 0.05$). **Conclusions** The overall incidence of birth defect in neonates from ART is similar to those conceived naturally and is not associated with different types of IVF-ET, embryo cryopreservation, sperm sources. However, maternal age and multiple pregnancies confer the higher possibility of birth defect.

【Key words】 Fertilization in vitro; Embryo transfer; Congenital abnormalities; Pregnancy, multiple

出生缺陷也称先天异常,是指胚胎发育异常引起的子代形态、结构、功能、代谢、精神行为等方面的异常,包括先天畸形、智力障碍、代谢性疾病等。1978 年世界上第 1 例试管婴儿的出生,是生殖医学的一个巨大突破。此后,卵母细胞胞质内单精子注射(ICSI)技术和胚胎冻融技术的应用和日趋成熟,使不孕症患者有了更多获得子代的机会。随着体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术出生子代的日渐增多,对于配子、胚胎的体外培养及操作是否影响子代健康受到关注。本研究通过对上海市近 10 年内接受 IVF-ET 后出生的子代进行多中心汇总分析,旨在观察不同授精方式及胚胎冻融技术对子代的影响。

资料与方法

一、临床资料

收集 1998—2007 年于上海市 7 个获得国家卫生部 and 解放军总后勤部准入资质的生殖医学中心(包括上海集爱遗传与不育诊疗中心、上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学中心、上海交通大学医学院附属瑞金医院生殖医学中心、国际和平妇幼保健院生殖医学中心、上海第一妇婴保健院生殖医学中心、上海市第九人民医院及上海长海医院生殖医学中心)接受辅助生殖技术(ART)助孕并妊娠 28 周后分娩活产新生儿的产妇 6551 例,共分娩新生儿 8507 例,其中 IVF 后移植新鲜胚胎 2799 例,IVF 后移植冻融胚胎 1871 例,ICSI 后移植新鲜胚胎

2212 例,ICSI 后移植冻融胚胎 1625 例。

二、方法

1. 临床妊娠的判定:于胚胎移植后 2 周检测患者血和(或)尿人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(β -hCG)水平,以 ≥ 5 U/L 为阳性,阳性者 5 周后行阴道 B 超检查,宫内有胎芽及明显胎心搏动者确认为临床妊娠。

2. 产前检查及随访:临床妊娠者于孕 12~14 周在当地医院建立产前检查档案,孕中期及孕晚期通过电话随访,了解并记录孕妇产前检查状况。对较大畸形筛查结果进行重点随访,主要观察指标包括超声下胎儿头颅、颜面、脊柱、胸、腹腔器官及四肢情况,异常病例建议多切面扫查或动态跟踪胎儿发育异常部位,明确胎儿畸形器官或系统。

3. 产后随访:产后随访子代情况,对异常母嬰增加跟踪随访次数,确认畸形的种类和情况。对出生缺陷与畸形的描述依据卫生部妇幼保健与社区卫生司颁布的《中国人群出生缺陷监测方案》中所列出的畸形种类进行诊断和分类。1 岁以内的婴儿每半年随访 1 次,此后每年随访 1 次,直至 7 岁。

三、统计学方法

采用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析。计数资料采用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验。

结 果

一、采用不同 ART 助孕后出生的子代的一般情况

8507 例采用不同 ART 出生的子代的一般情况见表 1。IVF 后移植新鲜胚胎、IVF 后移植冻融胚胎、ICSI 后移植新鲜胚胎、ICSI 后移植冻融胚胎出生的子代其出生缺陷率分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

二、子代出生缺陷构成情况

在 8507 例子代中,92 例发生出生缺陷,发生率为 1.08%。其中,循环系统畸形的发生率最高,为 34% (31/92);发生率最高的循环系统畸形依次为室间隔缺损、房间隔缺损和动脉导管未闭,3 种畸形占循环系统畸形的 75% 以上。其余种类的出生缺陷发生率分别为:颌面颈畸形 13% (12/92),骨关节畸形 12% (11/92),神经系统畸形 11% (10/92),消化系统畸形 10% (9/92),生殖泌尿系统畸形 3% (3/92),染色体异常 2% (2/92),呼吸系统畸形 2% (2/92),混合畸形 15 (14/92)。颌面颈畸形中,发生率最高的依次为唇腭裂、耳畸形及视网膜病变,占颌面颈畸形的 80% 以上。骨关节畸形有两种,即指/趾缺陷和先天性髋关节脱位,分别占骨关节畸形的 73% 和 27%。神经系统畸形中,发生率最高的是脑积水、脑脊膜膨出和无脑儿,占神经系统畸形的 70%。2 例染色体异常分别为 18 三体 and 克氏综合征(染色体核型为 47,XXY)。

三、不同性别、母亲年龄、妊娠胎龄数及精子获取方式的子代出生缺陷发生率比较

8507 例子代中,男性和女性子代出生缺陷的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);子代出生缺陷的发生率随母亲年龄的增加而增长,母亲年龄 < 30 岁者与 > 35 岁者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);单胎、双胎及三胎妊娠者的子代出生缺陷发生率分别比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。采用自然射精、附睾穿刺和他人供精的子代出生缺陷发生率分别比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

四、不同妊娠胎龄数子代的早产率比较

单胎、双胎及三胎妊娠者早产率分别为 5.81%

表 2 不同性别、母亲年龄、妊娠胎龄数及精子获取方式的 8507 例子代出生缺陷发生率比较

类别	总例数	百分率 (%)	出生缺陷	
			例数	百分率 (%)
性别 ^a				
男	4370	51.37	49	1.12
女	4136	48.62	42	1.02
母亲年龄(岁)				
< 30	4884	57.41	41	0.84 ^b
30-35	2721	31.99	35	1.29
> 35	902	10.60	16	1.77
妊娠胎龄数(个)				
1	4679	55.00	25	0.53 ^{cd}
2	3576	42.04	57	1.59 ^c
3	252	2.96	10	3.97
精子获取方式				
自然射精	7419	87.21	81	1.09
附睾穿刺	579	6.81	7	1.21
他人供精	509	5.98	4	0.79

注:“a”表示 1 例有出生缺陷的子代性别不明;“b”表示与母亲年龄 > 35 岁者比较,“c”表示与胎龄数为 3 个者比较,“d”表示与胎龄数为 2 个者比较, $P < 0.05$

(272/4679)、59.73% (2136/3576) 和 100.00% (252/252),分别比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

一、出生缺陷发生率的评价

自 1978 年英国出生世界首例试管婴儿至今已 30 余年,出生的试管婴儿多达数百万。据美国疾病控制与预防中心统计,2005 年,全美国超过 1% 的新生儿来自于 ART 助孕,并且这一比例仍在持续增长^[1]。同时,生殖医学及相关领域也开始关注 ART 的安全性和出生子代的健康问题。本研究通过对上海市 7 个生殖医学中心近 10 年辅助生殖结局的随访观察,8507 例子代的出生缺陷发生率为 1.08%, 与全国 29 个省市流行病学调查中自然妊娠妇女出生子代缺陷发生率 1.39%^[2]、上海市 2002—2007 年出生子代缺陷发生率 0.94% 的结果相近,也接近于我国其他地区的数据(1.23% ~ 1.51%)^[3,4]。

与常规的 IVF 不同,由于 ICSI 技术对卵母细胞

表 1 采用不同 ART 出生的 8507 例子代一般情况比较

类别	总例数	母亲年龄(岁) $\bar{x} \pm s$	父亲年龄(岁) $\bar{x} \pm s$	分娩孕周(周) $\bar{x} \pm s$	分娩孕周 < 32 周		剖宫产		极低出生体重儿		多胎妊娠		男/女 比例	出生缺陷	
					例数	百分率 (%)	例数	百分率 (%)	例数	百分率 (%)	例数	百分率 (%)		例数	百分率 (%)
IVF 后移植新鲜胚胎	2799	31 ± 4	33 ± 5	36 ± 4	246	8.79	1971	70.42	196	7.00	1136	40.59	1.06:1	34	1.21
IVF 后移植冻融胚胎	1871	32 ± 6	36 ± 7	37 ± 4	122	6.52	1383	73.92	116	6.20	956	51.10	1.04:1	20	1.07
ICSI 后移植新鲜胚胎	2212	30 ± 4	33 ± 6	37 ± 4	179	8.09	1579	71.38	160	7.23	936	42.31	1.04:1	23	1.04
ICSI 后移植冻融胚胎	1625	31 ± 6	35 ± 7	37 ± 4	119	7.32	1220	75.08	105	6.46	801	49.29	1.05:1	15	0.92

注:极低出生体重儿即出生体重 ≤ 1500 g

进行侵入性操作,且存在精液质量、难以自行完成受精等问题,因此,采用该技术出生的子代的健康状况更为受到关注,不同国家和地区的报道存在争议性结论。德国多个生殖医学中心对采用 ICSI 技术妊娠 16 周后出生的胎儿进行前瞻性对照研究^[5],结果显示,采用 ICSI 技术与自然受孕得胎儿或婴儿其重度畸形率相对风险比为 1.25;Hansen 等^[6]研究发现,澳大利亚 1993—1997 年采用 ICSI 技术妊娠并出生的 1 岁婴儿与自然受孕婴儿的重度畸形率相对风险比为 2.0。而包括美国生殖医学学会多中心统计在内的多个研究发现,IVF 与 ICSI 技术出生子代畸形发生率并无显著差异^[7-8],这可能与研究方法、样本量或偏倚因素的排除有关。本研究中,采用 ICSI 技术出生子代 3873 例,出生缺陷发生率 0.98%,与常规 IVF 比较并未增加;采用 IVF 和 ICSI 技术移植新鲜和冻融胚胎的子代出生缺陷率比较,均无显著差异;采用不同精子获取方式的子代出生缺陷发生率比较,也无显著差异。因此提示,目前在临床常规开展的各项 ART 未明显增加子代的出生缺陷发生率。

二、产妇高龄与出生缺陷的关系

高龄孕产妇卵母细胞染色体复制重组时发生错误的概率增加,从而可能导致子代畸形的发生率增加。本研究结果显示,子代出生缺陷发生率随母亲年龄的增长而呈上升趋势,其中母亲年龄 <30 岁者与 >35 岁者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 例染色体核型异常的子代分别为 18 三体和克氏综合征,其母亲分别为 41 岁和 38 岁,提示母亲高龄可能与子代染色体数目异常相关。

三、多胎妊娠及分娩的影响

大量文献已经肯定多胎妊娠对于子代出生缺陷的影响^[9-10]。本研究中,多胎妊娠的子代出生缺陷发生率明显高于单胎妊娠,多胎妊娠中,三胎妊娠的出生缺陷发生率也明显高于双胎妊娠,因此认为,多胎妊娠与出生缺陷率的增加存在相关性。由于冻融胚胎允许移植 3 枚,因此其多胎妊娠率也高于移植新鲜胚胎者,从而导致出生缺陷率的增加。

在单胎妊娠中,早产率约为 2.31%^[11]。由于 IVF-ET 过程中挑选 2~3 枚有效胚胎进行移植,因此其多胎妊娠率增至 20%~40%,早产率和低出生体重儿发生率均高于自然妊娠者^[12],认为与子宫张力过高、分娩发动提前有关。本研究中,采用不同 ART 者的多胎妊娠率均在 40% 以上,平均分娩孕周均未达到足月妊娠的最低标准,因此也导致了低出

生体重儿发生率的增加。朱丽萍等^[13]的研究结果表明,双胎、三胎及四胎妊娠的早产率分别可达到 68%、85% 和 100%。从预防多胎妊娠导致的母婴并发症以及母婴健康的角度考虑,我们应倡导严格控制并减少胚胎移植数,降低多胎妊娠的发生率。

本研究结果表明,常规 IVF 或 ICSI 并未增加子代出生缺陷风险,是安全可行的,控制多胎妊娠可进一步改善患者的妊娠结局。由于出生缺陷是相对小概率事件,单个医疗单位的数据资源在短时期内难以达到统计要求,本研究的工作是由上海市医学会妇产科学分会生殖医学学组各成员共同协作完成的,提示多中心协同工作、加强交流和资源共享十分必要。对于辅助生殖技术出生缺陷及安全性的前瞻性研究及科学管理,应进一步制定规范的随访内容,并加强宣传教育,敦促孕产妇进入规范的围产保健管理系统,以期及早诊断、处理,进一步降低子代出生缺陷的发生率。

参 考 文 献

- [1] Wright VC, Chang J, Jeng G, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2005. *MMWR Surveill Summ*, 2008, 57:1-23.
- [2] 李守柔. 产前诊断的重要性及其进展. *实用妇科与产科杂志*, 1992, 8:171-172.
- [3] 许薇, 田之莹, 李志强. 595 名接受辅助生殖技术后妊娠的妇女中新生儿出生缺陷情况分析. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16:99-100.
- [4] 杨海燕, 叶碧绿, 黄学锋, 等. 辅助生育技术治疗后受孕妇女妊娠结局分析. *温州医学院学报*, 2007, 37:167-169.
- [5] Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online*, 2002, 5:171-178.
- [6] Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al. The risk of major birth defects after in tracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*, 2002, 34, 6:725-730.
- [7] Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod*, 2009, 24:360-366.
- [8] Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet*, 2007, 370:351-359.
- [9] Human Fertilisation & Embryology Authority. Facts and Figure 2006. Fertility Problems and treatment. <http://www.hfea.gov.uk/104.html> 2008:8.
- [10] Hansen M, Colvin L, Petterson B, et al. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod*, 2009, 20:1-11.
- [11] 吕艳伟, 王爱婷, 王红. 3034 名单胎活产儿出生体重及影响因素. *中国妇幼保健*, 2008, 23:4844-4848.
- [12] Luke B, Brown MB, Grainger DA, et al. The effect of early fetal losses on twin assisted-conception pregnancy outcomes. *Fertil Steril*, 2009, 91:2586-2592.
- [13] 朱丽萍, 中林正雄, 武田佳奋. 多胎妊娠的管理及效果. *中国优生与遗传杂志*, 2000, 8:4-6.

(收稿日期:2009-05-25)

(本文编辑:赵晓雯)