DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.008
www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/2018121328.pdf

基于前瞻性队列研究体外受精-胚胎移植对不良妊娠结局的影响

赵丽娟，陈立章，王婷婷，陈乐陶，郑赞，张森茂，叶子薇，秦家碧

(中南大学湘雅公共卫生学院流行病与卫生统计学系，长沙 410078)

[摘要] 目的：评价体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer，IVF-ET)技术本身是否会增加子代不良妊娠结局(adverse pregnancy outcomes，APOs)的风险。**方法：**选择诊断为不孕症通过IVF-ET受孕的妇女为暴露组，诊断为不孕症但通过非辅助生殖技术治疗(如促排卵或简单药物治疗)后自然怀孕的妇女作为非暴露组，建立前瞻性队列。通过单因素分析找出两组除IVF-ET操作因素外存在差异的因素，再采用多因素logistic回归分析控制这些因素，分析IVF-ET技术对APOs的独立作用。**结果：**多因素logistic回归分析显示，在控制混杂因素后，IVF-ET受孕孕妇较诊断为不孕症但自然受孕孕妇显著增加早产(OR=1.28，95% CI：1.05~1.56)、低出生体重(OR=1.69，95% CI：1.27~2.31)、围生期死亡(OR=5.33，95% CI：2.44~11.81)和先天畸形(OR=1.83，95% CI：1.12~2.94)的风险。**结论：**IVF-ET操作因素本身可能会增加APOs的风险。

[关键词] 体外受精-胚胎移植；不良妊娠结局；队列研究

Impact of in vitro fertilization-embryo transfer on adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort study

ZHAO Lijuan, CHEN Lizhang, WANG Tingting, CHEN Letao, ZHENG Zan, ZHANG Senmao, YE Ziwei, QIN Jiabi

(Department of Epidemiology and Health Statistics, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China)

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) procedures could increases the risks of adverse pregnancy outcomes (APOs) in offspring.

Methods: A hospital-based prospective cohort design was conducted, which contained a control group of singleton pregnancies with indicators of subfertility who were still conceived naturally after using simple medical treatment (e.g. minimal medical intervention or ovulation induction), and an exposure group consisted of singleton pregnancies who had a history of infertility and IVF-ET treatment. All factors different between two groups in the univariate analysis were included in the multivariable logistic regression to evaluate the independent effect of IVF-ET procedures

收稿日期(Date of reception)：2018-02-26
第一作者(First author)：赵丽娟，Email: zhaolijuan62@163.com, ORCID: 0000-0002-4448-0080
通信作者(Corresponding author)：秦家碧，Email: qinjiabi123@163.com, ORCID: 0000-0002-9360-4991
基金项目(Foundation item)：国家自然科学基金(81803313)；湖南省自然科学基金(2018JJ2551)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81803313) and the Natural Science Foundation of Hunan Province (2018JJ2551), China.

themselves on APOs.

Results: After controlling for confounding factors by using multivariate logistic regression analysis, our results showed that pregnancies after IVF-ET experienced a higher risk of preterm birth (OR=1.28, 95% CI 1.05 to 1.56), low birth weight (OR=1.69, 95% CI 1.27 to 2.31), perinatal mortality (OR=5.33, 95% CI 2.44 to 11.81), and congenital malformations (OR=1.83, 95% CI 1.12 to 2.94).

Conclusion: The IVF-ET operational factors may increase the risk of APOs.

KEY WORDS in vitro fertilization-embryo transfer; adverse pregnancy outcomes; cohort study

队列研究以及Meta分析[1-4]已经表明体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer，IVF-ET)受孕较自然受孕显著增加子代不良妊娠结局(adverse pregnancy outcomes，APOs)的风险。但是由于缺乏合适对照组，目前的研究难以区分IVF-ET受孕增加APOs的风险是归结于不孕症因素还是IVF-ET操作因素。阐明IVF-ET对APOs风险的作用机制对今后不孕症患者受孕方式的选择、辅助受孕前的知情告知及APOs的预防具有重要的临床意义。有些研究者[4-6]认为IVF-ET受孕后不良结局风险增加主要与IVF-ET操作因素有关，IVF-ET增加了许多非生理性的操作，在生命形成最关键、最易受外界影响的时期即受精和胚胎早期发育阶段对生殖过程进行干预，或多或少会对配子和胚胎发育造成一定的影响，并且可能在细胞裂解和胚胎发育过程中稳定传递，从而影响到子代、甚至再下一代的健康[4, 6]。但有些研究者[3, 7-10]认为APOs风险增加与导致不孕症的因素有关，而非IVF-ET本身所致。然而，以上两种观点往往基于推测而非验证。要解决以上问题关键是建立一个有合适对照组的队列。本研究选择诊断为不孕症且通过IVF-ET受孕的妇女为暴露组，诊断为不孕症但通过非辅助生殖技术治疗(如促排卵或简单药物治疗)后自然怀孕的妇女作为非暴露组，建立前瞻性队列，以评价IVF-ET这项辅助生殖技术本身是否会增加APOs的风险。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究以湖南省妇幼保健院生殖中心、产科、不孕症门诊、超声科为平台，在首次产前保健时招募经知情同意的夫妇作为研究人群，建立队列。根据不孕症诊断及受孕方式进行分组。在首次产前保健时，本项目调查员与这些夫妻进行联系，向他们解释研究目的，包括本研究对参与者的要求以及参与者从研究中可以获得的利益。如果夫妇同意参加，他们将签署一份知情同意书，调查员完成相应资料收集并定期随访。

1.2 入选标准及分组

研究对象包括符合纳入条件的孕妇以及他们的活产或死产儿和配偶。研究对象纳入的基本标准如下：同意参与本研究；本胎孕前有不孕症诊断史；单胎妊娠；完成随访过程并提供了完整的病例收集表；结局指标诊断明确。排除15岁以下或50岁以上的孕妇；也排除双胎及以上妊娠的孕妇。对于符合条件的孕妇，我们根据不孕症诊断及受孕方式将她们进一步分为两个比较组：IVF-ET受孕组，为诊断为不孕症通过IVF-ET受孕的妇女；不孕症自然受孕组，为诊断为不孕症但通过非辅助生殖技术治疗(如促排卵或简单药物治疗)后自然受孕的妇女。不孕症指婚后夫妇有正常的性生活，未避孕，同居2年而未受孕的一种病症。婚后2年从未受孕者称为原发性不孕；曾有过生育或流产，又连续2年以上不孕者，称为继发性不孕。本研究中不孕症原因可能来自夫或妻或夫妻双方。

1.3 结局指标

本次研究关注的结局指标为APOs，包括早产(出生孕周<37周)、极早产(出生孕周<32周)、低出生体重(出生体重<2 500 g)、极低出生体重(出生体重<1 500 g)、围生期死亡(包括死胎、死产、自然流产或新生儿死亡)、新生儿呼吸窘迫综合征及先天畸形。

1.4 临床资料的收集

在正式调查前，项目组组织对调查员进行培训并进行预调查。调查员利用设计好的病例本收集研究对象的有关资料并定期随访。调查内容包括孕妇、配偶及子女的有关资料。收集孕妇的以下信息：社会人口学特征，包括年龄、民族、教育水

平、职业、孕前体重指数(BMI)；孕前6个月的行为特征，包括吸烟史、饮酒史、吸毒史及槟榔食用情况；产科或生育史，包括首次妊娠年龄、月经初潮年龄、现有子女数、孕次、产次、妊娠并发症史及不良妊娠史；孕前个人疾病史；孕期饮食和行为习惯，包括叶酸服用、主动和被动吸烟、饮酒、饮食均衡性及劳动负荷情况；本次怀孕其子女APOs的发生情况。收集配偶的以下信息：年龄、教育水平、职业、民族、BMI、吸烟史、饮酒史、吸毒史及槟榔食用情况等。

1.5 统计学处理

采用双人双核录入机制，在Epidata软件中录入数据。对数据进行严格的逻辑检查并用SAS 9.2完成统计描述与分析。单因素统计分析方法：计数资料采用率、构成比进行描述，比较采用卡方检验或Fisher精确概率法；计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)进行描述，比较采用t检验。使用单因素或多因素logistic回归分析不同组间结局指标的发生情况；用比值比(OR)和95%可信区间(CI)描述、比较不同水平因素之间的关联。其他根据需要选择统计学方法；如无特殊说明，所有P值表示双侧概率，检验水准α=0.05。原则上，两组只是受孕方式不同，而不孕症因素方面两者应该大体一致，因此，我们将通过单因素分析找出这两个组除IVF-ET操作因素外存在差异的因素，再采用多因素logistic回归分析控制这些因素，分析IVF-ET操作因素对APOs的独立作用。

2 结 果

2.1 研究对象的招募情况

2014年7月至2016年4月，合计招募4 981例孕妇进入队列；有184例(3.7%)孕妇自行选择通过人工流产或引产终止妊娠，572例(11.5%)在研究期结束后仍然在怀孕中，553例(11.1%)在随访过程中失访，513例(10.3%)的病例资料缺失较多；排除这些孕妇后最终纳入符合条件的孕妇3 159例。其中，1 260例(39.9%)通过IVF-ET受孕，纳入IVF-ET受孕组；1 899例(60.1%)有不孕症诊断史但通过促排卵或其他非辅助生殖技术治疗后自然受孕，纳入不孕症自然受孕组。

2.2 两组间孕妇的社会人口学特征分布

孕妇的年龄18~47(29.7±4.2)岁。单因素分析显示孕妇的年龄(χ^2=113.020，P<0.001)、民族(χ^2=21.194，P<0.001)和受教育程度(χ^2=70.345，P<0.001)的分布在两组人群之间差异有统计学意义。IVF-ET受孕孕妇的年龄高于不孕症自然受孕孕妇，少数民族在IVF-ET受孕孕妇中的比例(9.5%)高于不孕症自然受孕孕妇(5.3%)，不孕症自然受孕孕妇的教育水平高于IVF-ET受孕组，孕前BMI在两组间分布差异无统计学意义(χ^2=0.061，P=0.805)。两组间孕妇的社会人口学特征分布见表1。

表1 不同组间孕妇的社会人口学特征分布(n=3 159)

Table 1 Sociodemographic characteristics in the 2 groups (n=3 159)

组别	n	年龄分布/[例(%)]					民族分布/[例(%)]	
		<25岁	25~29岁	30~34岁	35~39岁	≥40岁	汉族	少数民族
不孕症自然受孕	1 899	182(9.6)	830(43.7)	618(32.5)	239(12.6)	30(1.6)	1 799(94.7)	100(5.3)
IVF-ET受孕	1 260	30(2.4)	450(35.7)	510(40.5)	255(20.2)	15(1.2)	1 140(90.5)	120(9.5)
χ^2				113.020			21.194	
P				<0.001			<0.001	

组别	受教育程度分布/[例(%)]					孕前BMI分布/[例(%)]	
	初中或以下	高中/中专	大专/本科	硕士及以上	缺失值	标准体重*	非标准体重†
不孕症自然受孕	269(14.2)	466(24.5)	1 007(53.0)	132(7.0)	25(1.3)	1 274(67.1)	625(32.9)
IVF-ET受孕	315(25.0)	300(23.8)	540(42.8)	75(6.0)	30(2.4)	840(66.7)	420(33.3)
χ^2			70.345			0.061	
P			<0.001			0.805	

*BMI: 18.5~23.9 kg/m^2; †BMI≥24 kg/m^{2}或<18.5 kg/m^2

2.3 两组间配偶的社会人口学和行为特征分布

单因素分析显示：两组配偶的年龄、受教育程度、饮酒史差异有统计学意义(均P<0.001)；而吸烟史、吸毒史、进食槟榔史的分布则两组差异无统计

学意义(均P>0.05)。IVF-ET受孕孕妇配偶的年龄显著高于不孕症自然受孕孕妇的配偶，而受教育程度则低于不孕症自然受孕孕妇的配偶。不孕症自然受孕孕妇的配偶过去存在饮酒行为的比例明显高于不孕症IVF-ET受孕孕妇的配偶(表2)。

2.4 两组间孕妇孕前6个月的行为学特征分布

单因素分析显示孕妇在孕前6个月的吸烟和饮酒史在两组的分布差异有统计学意义(分别为P<0.01和P<0.05)。IVF-ET受孕孕妇孕前6个月吸烟、饮酒的比例显著高于不孕症自然受孕组(表3)。

表2 不同组间配偶的社会人口学和行为学特征分布(n=3 159)

Table 2 Spouse's sociodemographic and behavioral characteristics in the 2 groups (n=3 159)

组别	n	年龄分布/[例(%)]						BMI分布/[例(%)]		
		<25岁	25~29岁	30~34岁	35~39岁	≥40岁	缺失值	标准体重*	非标准体重†	缺失值
不孕症自然受孕	1 899	66(3.5)	553(29.1)	638(33.6)	412(21.7)	148(7.8)	82(4.3)	890(46.9)	904(47.6)	105(5.5)
IVF-ET受孕	1 260	0	210(16.7)	435(34.5)	375(29.8)	135(10.7)	105(8.3)	555(44.1)	585(46.4)	120(9.5)
χ^2		140.246						18.507		
P		<0.001						<0.001		

组别	受教育程度分布/[例(%)]					吸烟史分布/[例(%)]	
	初中或以下	高中/中专	大专/本科	硕士及以上	缺失值	无	有
不孕症自然受孕	219(11.5)	475(25.0)	952(50.1)	145(7.6)	108(5.7)	843(44.4)	1 056(55.6)
IVF-ET受孕	195(15.5)	345(27.4)	510(40.5)	90(7.1)	120(9.5)	525(41.7)	735(58.3)
χ^2	41.578					2.291	
P	<0.001					0.130	

组别	饮酒史分布/[例(%)]		吸毒史分布/[例(%)]		进食槟榔史分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	872(45.9)	1 027(54.1)	1 896(99.8)	3(0.2)	1 115(58.7)	784(41.3)
IVF-ET受孕	690(54.8)	570(45.2)	1 260(100.0)	0	780(61.9)	480(38.1)
χ^2	23.695		—		3.211	
P	<0.001		0.280(Fisher精确概率)		0.073	

*BMI: 18.5~23.9 kg/m^2; †BMI≥24 kg/m^{2}或<18.5 kg/m^2

表3 两组间孕妇孕前6个月的行为学特征分布(n=3 159)

Table 3 Behavioral characteristics 6 months before pregancy in the 2 groups (n=3 159)

组别	孕前6个月的吸烟史分布/[例(%)]		孕前6个月的饮酒史分布/[例(%)]		孕前6个月的吸毒史分布/[例(%)]		孕前6个月的进食槟榔史分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 872(98.6)	27(1.4)	1 861(98.0)	38(2.0)	1 899(100.0)	0	1 860(97.9)	39(2.1)
IVF-ET受孕	1 223(97.1)	37(2.9)	1 217(96.6)	43(3.4)	1 260(100.0)	0	1 230(97.6)	30(2.4)
χ^2	8.755		6.041		—		0.380	
P	0.003		0.014		—		0.538	

2.5 两组间孕妇孕前的产科或生育史分布

单因素分析显示：两组孕妇在孕前的产科或生育史中现有子女数、孕次、产次、首次妊娠年龄、人工流产或引产史、不良妊娠结局史、先天畸形史、宫内停止发育史、宫外孕史、妊娠并发症史、妊娠糖尿病史、妊娠高血压史、前置胎盘史、胎膜早破史、剖宫产史均存在统计学意义。总体上，IVF-ET受孕孕妇倾向为未产妇、高人工流产或引产史、高不良妊娠结局发病史、高妊娠并发症发病史(表4)。

表4 两组间孕妇孕前的产科或生育史分布(n=3 159)

Table 4 Obstetric characteristics in the 2 groups (n=3 159)

组别	n	月经初潮年龄分布/[例(%)]		孕次分布/[例(%)]				现有子女数分布/[例(%)]	
		≤14岁	≥15岁	1	2	3	≥4	0	≥1
不孕症自然受孕	1 899	1 692(89.1)	207(10.9)	811(42.7)	505(26.6)	311(16.4)	2 729(14.3)	911(48.0)	988(52.0)
IVF-ET受孕	1 260	1 140(90.5)	120(9.5)	465(36.9)	360(28.6)	240(19.0)	195(15.5)	1 080(85.7)	180(14.3)
χ^2		1.547		11.173				462.992	
P		0.214		0.011				<0.001	

组别	产次分布/[例(%)]		首次妊娠年龄分布/[例(%)]				不良妊娠史分布/[例(%)]	
	未产妇	经产妇	<25岁	25~29岁	30~34岁	≥35岁	无	有
不孕症自然受孕	839(44.2)	1 060(55.8)	722(38.0)	866(45.6)	292(15.4)	19(1.0)	980(51.6)	919(48.4)
IVF-ET受孕	1 020(81.0)	240(19.0)	510(40.5)	435(34.5)	300(23.8)	15(1.2)	525(41.7)	735(58.3)
χ^2	422.901		52.744				29.998	
P	<0.001		<0.001				<0.001	

组别	人工流产或引产史分布/[例(%)]		自然流产史分布/[例(%)]		早产史分布/[例(%)]		死胎死产史分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 267(66.7)	632(33.3)	1 735(91.4)	164(8.6)	1 894(99.7)	5(0.3)	1 876(98.8)	23(1.2)
IVF-ET受孕	750(59.5)	510(40.5)	1 155(91.7)	105(8.3)	1 260(100.0)	0	1 241(98.5)	19(1.5)
χ^2	16.990		0.089		—		0.509	
P	<0.001		0.765		0.164(Fisher精确概率)		0.476	

组别	低出生体重分布/[例(%)]		新生儿死亡分布/[例(%)]		先天畸形史分布/[例(%)]		宫内停止发育史分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 899(100.0)	0	1 883(99.2)	16(0.8)	1 889(99.5)	10(0.5)	1 841(96.9)	58(3.1)
IVF-ET受孕	1 260(100.0)	0	1 245(98.8)	15(1.2)	1 260(100.0)	0	1 245(98.8)	15(1.2)
χ^2	—		0.944		—		11.655	
P	—		0.331		0.008(Fisher精确概率)		0.001	

组别	妊娠并发症史分布/[例(%)]		宫外孕史分布/[例(%)]		妊娠糖尿病史分布/[例(%)]		妊娠高血压史分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 328(69.9)	571(30.1)	1 776(93.5)	123(6.5)	1 709(90.0)	190(10.0)	1 793(94.4)	106(5.6)
IVF-ET受孕	780(61.9)	480(38.1)	1 050(83.3)	210(16.7)	1 050(83.3)	210(16.7)	1 095(86.9)	165(13.1)
χ^2	21.981		83.395		30.392		54.519	
P	<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

组别	前置胎盘史分布/[例(%)]		胎盘早剥史分布/[例(%)]		胎膜早破史分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 845(97.2)	54(2.8)	1 898(99.9)	1(0.1)	1 873(98.6)	26(1.4)
IVF-ET受孕	1 185(94.0)	75(6.0)	1 260(100.0)	0	1 260(100.0)	0
χ^2	18.689		—		17.394	
P	<0.001		1.000(Fisher精确概率)		<0.001	

组别	剖宫产史分布/[例(%)]		产前或产后出血史分布/[例(%)]		妊娠期贫血史分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 719(90.5)	180(9.5)	1 872(98.6)	27(1.4)	1 848(97.3)	51(2.7)
IVF-ET受孕	1 230(97.6)	30(2.4)	1 235(98.0)	25(2.0)	1 230(97.6)	30(2.4)
χ^2	61.488		1.479		0.281	
P	<0.001		0.224		0.596	

2.6 两组间孕妇孕前个人疾病史分布

单因素分析显示孕妇孕前的肝炎疾病史、糖尿病史在两组的分布差异有统计学意义(均$P<0.01$)。IVF-ET受孕孕妇孕前患有肝炎和糖尿病的比例显著高于不孕症自然受孕组(表5)。

2.7 两组间孕妇孕期饮食和行为特征分布

单因素分析显示孕妇孕期饮食和行为特征包括叶酸服用、主动吸烟情况、被动吸烟情况、孕期饮酒、饮食不均衡、工作负荷在两组的分布差异有统计学意义(均$P<0.05$)。IVF-ET受孕孕妇孕期叶酸服用、主动吸烟、被动吸烟的比例高，而孕期饮酒、饮食不均衡、重工作负荷的比例低(表6)。

2.8 两组APOs的发生率

单因素分析显示早产、低出生体重、极低出生体重、围生期死亡、新生儿呼吸窘迫综合征、先天畸形的发生率在两组的分布差异有统计学意义(均$P<0.05$)。IVF-ET受孕孕妇较不孕症自然受孕孕妇增加早产、低出生体重、极低出生体重、围生期死亡、新生儿呼吸窘迫综合征、先天畸形的风险(表7)。

表5　两组间孕妇孕前个人疾病史分布(n=3 159)

Table 5　Characteristics of personal illness history before pregnancy in the 2 groups (n=3 159)

组别	n	既往性病史分布/[例(%)]		子宫肌瘤史分布/[例(%)]		高血压病史分布/[例(%)]	
		无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 899	1 896(99.8)	3(0.2)	1 879(98.9)	20(1.1)	1 895(99.8)	4(0.2)
IVF-ET受孕	1 260	1 260(100.0)	0	1 245(98.8)	15(1.2)	1 256(99.7)	4(0.3)
χ^2		—		0.130		—	
P		0.280(Fisher精确概率)		0.718		0.721(Fisher精确概率)	

组别	肝炎史分布/[例(%)]		糖尿病史分布/[例(%)]		先天畸形史分布/[例(%)]		地中海贫血分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 798(94.7)	101(5.3)	1 892(99.6)	7(0.4)	1 887(99.4)	12(0.6)	1 888(99.4)	11(0.6)
IVF-ET受孕	1 140(90.5)	120(9.5)	1 245(98.8)	15(1.2)	1 245(98.8)	15(1.2)	1 245(98.8)	15(1.2)
χ^2	20.586		7.398		2.789		3.467	
P	<0.001		0.007		0.095		0.063	

表6　两组间孕妇孕期饮食和行为特征分布(n=3 159)

Table 6　Dietary and behavioral characteristics during pregnancy in the 2 groups (n=3 159)

组别	n	孕期是否服用叶酸分布/[例(%)]		孕期主动吸烟分布/[例(%)]		孕期被动吸烟分布/[例(%)]	
		是	否	无	有	无	有
不孕症自然受孕	1 899	1 854(97.6)	45(2.4)	1 889(99.5)	10(0.5)	520(27.4)	1 379(72.6)
IVF-ET受孕	1 260	1 245(98.8)	15(1.2)	1 245(98.8)	15(1.2)	300(23.8)	960(76.2)
χ^2		5.653		4.252		5.032	
P		0.017		0.039		0.025	

组别	孕期饮酒分布/[例(%)]		孕期饮食不均衡分布/[例(%)]		孕期工作负荷分布/[例(%)]	
	无	有	无	有	轻	重
不孕症自然受孕	1 891(99.6)	8(0.4)	1 716(90.4)	183(9.6)	1 498(78.9)	401(21.1)
IVF-ET受孕	1 260(100.0)	0	1 185(94.0)	75(6.0)	1 095(86.9)	165(13.1)
χ^2	—		13.708		33.136	
P	0.025(Fisher精确概率)		<0.001		<0.001	

2.9 多因素logistic回归分析

将单因素分析中在两组之间分布存在统计学意义($P<0.05$)的各因素引入logistic回归模型，进行多因素分析。调整混杂因素后，logistic回归提示IVF-ET受孕组较不孕症自然受孕组显著增加早产、低出生体重、围生期死亡和先天畸形的风险(表8)。

表7 两组不良妊娠结局的发生率(n=3 159)

Table 7 Incidence of adverse outcomes in the 2 groups (n=3 159)

组别	n	发生率/%			
		早产	极早产	低出生体重	极低出生体重
不孕症自然受孕	1 899	17.2(15.6~19.0)*	1.2(0.8~1.8)*	11.4(10.0~12.9)*	1.1(0.7~1.7)*
IVF-ET受孕	1 260	34.5(32.0~37.2)*	1.2(0.7~2.0)*	25.0(22.7~27.5)*	2.4(1.7~3.4)*
χ^2		123.916	0.007	100.562	7.753
P		<0.001	0.935	<0.001	0.005
未调整ORs (95% CI)		2.54(2.15~2.99)	1.03(0.53~1.99)	2.60(2.15~3.14)	2.18(1.24~3.83)

组别	发生率/%		
	围生期死亡	新生儿呼吸窘迫综合征	先天畸形
不孕症自然受孕	1.3(0.9~1.9)*	5.2(4.3~6.3)*	2.9(2.2~3.8)*
IVF-ET受孕	2.5(1.8~3.6)*	10.9(9.3~12.7)*	5.2(4.1~6.5)*
χ^2	6.396	35.099	10.610
P	0.011	<0.001	0.001
未调整ORs (95% CI)	1.95(1.15~3.31)	2.22(1.70~2.90)	1.82(1.26~2.63)

*为OR(95% CI)

表8 两组APOs发生率比较的多因素logistic回归分析

Table 8 Multiple logistic regression analysis of the risk for adverse pregnancy outcomes

结局指标	调整ORs(95% CI)*
早产(<37周)	1.28(1.05~1.56)†
极早产(<32周)	0.43(0.10~1.64)
低出生体重(<2 500 g)	1.69(1.27~2.31)†
极低出生体重(<1 500 g)	0.59(0.22~1.83)
围生期死亡	5.33(2.44~11.81)†
新生儿呼吸窘迫综合征	1.08(0.75~1.54)
先天畸形	1.83(1.12~2.94)†

*调整孕妇年龄、民族、受教育程度、孕前6个月吸烟饮酒史、现有子女数、孕次、产次、首次妊娠年龄、人工流产或引产史、妊娠并发症和不良妊娠史、个人疾病史、孕期叶酸服用、孕期主动和被动吸烟、孕期饮酒、孕期饮食及工作负荷，配偶的年龄、受教育程度及饮酒史。†P<0.05

3 讨 论

建立一个有合适对照组的前瞻性队列是本研究的主要创新点。目前有一些研究[11-12]包含了患有不孕症且未使用辅助技术受孕的妇女，但这些都是以非中国人为样本；且有研究[13-14]表明不同州、国家和不同收入水平之间IVF-ET受孕后APOs的发生率有显著的差异。我国目前没有研究涉及诊断为不孕症但通过非辅助生殖技术治疗后自然受孕的人群。本研究通过对诊断为不孕症通过IVF-ET受孕和诊断为不孕症但通过非辅助生殖技术治疗(如促排卵或简单药物治疗)后自然受孕两个组间的比较，剖析了IVF-ET操作因素本身在APOs中的单独效应。此外该队列的建立能为IVF-ET安全性评价大数据的建立奠定基础，也为IVF-ET远期风险的评价提供人群基础。

本研究发现在单胎妊娠中，IVF-ET这项辅助生殖技术本身会增加APOs的发生率，特别是早产、低出生体重、围生期死亡和先天畸形的发生率。其中早产和低出生体重发生率的增加与文献[7, 11]的研究结论一致。他们的研究发现：与不孕症自然受孕组相比，辅助生殖受孕增加早产和低出生体重的风险。也有研究[8]认为在辅助生殖受孕中，不孕症是APOs产生的危险因素之一，但不孕症因素不能完全解释辅助受孕和APOs之间的关系，对于同一个患有不孕症的妇女，应用辅助生殖技术受孕比未使用辅助生殖技术受孕增加新生儿发生APOs的风险。这从侧面论证了IVF-ET操作因素本身在APOs的发生中有独立效应。

目前IVF-ET这项辅助生殖技术增加APOs风险的机制仍然不清楚。有些研究者[15]认为IVF-ET受孕后不良结局风险增加主要与IVF-ET操作因素有关，这是由于IVF-ET增加了许多非生理性的操作，例如早期阶段使用的促排卵类药物的种类、培养基的组成成分、在培养基中的存放时间、胚胎的冷冻和溶解过程、多精受精、植入胚胎时体内的荷尔蒙水平等，每一个独立的操作过程对APOs的发生都发挥着重要的作用[16]。也有研究[3, 17]认为辅助生殖技术方法不同，会导致不同类型的APOs；同时，应用辅助生殖技术治疗时间越久、次数越多，对妇女和子代产生的危害

越大。

采用IVF-ET技术的女性在年龄、自身健康状况、社会经济地位等各个方面均与自然受孕女性不同；另外，IVF-ET孕妇妊娠期各系统并发症的发生风险不同程度的增加，这些都会增加APOs的发生风险[18-19]。肖红梅等[17]认为在IVF-ET助孕治疗中需使用较大剂量促排卵药物，致使体内甾体激素(主要为雌激素)水平大大超出正常生理水平，同时治疗中的手术操作可能对子宫产生一定刺激，这些可能会增加APOs的发生风险。在IVF-ET受孕过程中，在大多数情况下IVF-ET最初会植入2个以上受精卵，单胎妊娠常由于一胎自然停止发育或实施减胎术造成，因此在自然或人工减胎的过程中，可能对存活胎儿存在某些不良影响，这也可能会使APOs的发生风险增加[2]。然而目前的研究和证据并不能完全阐明IVF-ET使APOs风险增加的作用机制，具体机制还需要更深入的研究。

本研究存在一些局限性。第一，尽管我们已经调整了大量潜在的混杂因素，但由于研究无法做到包含所有的妊娠危险因素，所以无法衡量一些混杂如孕前和孕期的环境暴露、胎儿的基因等对APOs产生的影响。第二，研究人群可能会隐瞒他们的风险行为，比如吸烟史、饮酒史、吸毒史、性病史、人工流产或引产史等，从而低估了这些行为与围生期不良结局的联系。第三，本研究是在孕妇首次参加产前保健时进行招募，因此她们在回答孕前的各种问题时有可能存在回忆偏倚。第四，本研究资料主要来自同一家医院，样本来源可能集中在某一类型的人群，这可能会影响样本的代表性，出现选择偏倚，影响研究结果外推。第五，不孕症自然受孕人群中除了不孕症因素外，大多数使用促排卵药物或者其他非辅助受孕治疗，因此无法排除促排卵或其他非辅助受孕治疗对围生期不良结局风险的影响。第六，本研究关注的是IVF-ET技术整体的影响因素，而没有比较IVF-ET技术中的药物和操作技术的差别。

综上，在评估了潜在的偏倚和样本间异质性的影响后，本研究仍然显示IVF-ET受孕后APOs的风险比不孕症自然受孕组升高，表明IVF-ET操作因素本身可能会增加APOs的风险。随着辅助生殖技术的改进及发展，其适应证不断扩大，采用该技术的人数也在迅猛增加。一方面辅助生殖技术为不孕不育家庭带来了福音；另一方面随之而来的妊娠期并发症及APOs也需引起关注，除妊娠期及围生期并发症外，由于IVF-ET技术的开展只有短短30余年，无法估计及预测其远期效果。因此，阐明IVF-ET对APOs风险的作用机制对今后不孕症患者受孕方式的选择，辅助受孕前的知情告知及APOs的预防具有重要的临床意义。我们仍需要开展大规模高质量的前瞻性研究，以便合理科学地应用IVF-ET。

参考文献

[1] Liang Y, Chen L, Yu H, et al. Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and Meta-analysis[J]. Oncotarget, 2018, 9(3): 4267-4278.

[2] 张雪, 刘凤杰, 于莹, 等. 辅助生殖技术对孕产妇及其子代健康状况的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(9): 1969-1974.
ZHANG Xue, LIU Fengjie, YU Ying, et al. Effect of assisted reproductive technologies on health conditions of pregnant women and their babies[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2017, 32(9): 1969-1974.

[3] Marino JL, Moore VM, Willson KJ, et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e80398.

[4] Fedder J, Loft A, Parner ET, et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study[J]. Hum Reprod, 2013, 28(1): 230-240.

[5] Lacamara C, Ortega C, Villa S, et al. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and Meta-analysis[J]. JBRA Assist Reprod, 2017, 21(3): 251-259.

[6] Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART)[J]. J Dev Orig Health Dis, 2017, 8(4): 388-402.

[7] Luke B, Gopal D, Cabral H, et al. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(3): 327.e1-327.e14.

[8] Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and Meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(2): 87-104.

[9] Kawwass JF, Crawford S, Kissin DM, et al. Tubal factor infertility and perinatal risk after assisted reproductive technology[J]. Obstet Gynecol, 2013, 121(6): 1263-1271.

[10] Stephens AJ, Aubuchon M, Schust DJ. Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2011, 2011: 525182.

[11] Declercq E, Luke B, Belanoff C, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts Outcomes

Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART)[J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): 888-895.

[12] Hayashi M, Nakai A, Satoh S, et al. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used[J]. Fertil Steril, 2012, 98(4): 922-928.

[13] Qin JB, Sheng XQ, Wang H, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and meta-analysis based on cohort studies[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 295(3): 577-597.

[14] Qin J, Sheng X, Wu D, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obster, 2017, 295(2): 285-301.

[15] Hansen M, Kurinczuk JJ, de Klerk N, et al. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia[J]. Obster Gynecol, 2012, 120(4): 852-863.

[16] Palomba S, Homburg R, Santagni S, et al. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2016, 14(1): 76.

[17] 肖红梅, 龚斐, 毛增辉, 等. 体外受精助孕并发异位妊娠92例分析[J]. 中南大学学报(医学版), 2006, 31(4): 584-587.
XIAO Hongmei, GONG Fei, MAO Zenghui, et al. Analysis of 92 ectopic pregnancy patients after in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2006, 31(4): 584-587.

[18] Xu XK, Wang YA, Li Z, et al. Risk factors associated with preterm birth among singletons following assisted reproductive technology in Australia 2007—2009—a population-based retrospective study[J]. BMC Preg Childbirth, 2014, 14: 406.

[19] Tepper NK, Farr SL, Cohen BB, et al. Singleton preterm birth: risk factors and association with assisted reproductive technology[J]. Matern Child Health J, 2012,16(4): 807-813.

(本文编辑　陈丽文)

本文引用：赵丽娟, 陈立章, 王婷婷, 陈乐陶, 郑赞, 张森茂, 叶子薇, 秦家碧. 基于前瞻性队列研究体外受精-胚胎移植对不良妊娠结局的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(12): 1328-1336. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.008

Cite this article as: ZHAO Lijuan, CHEN Lizhang, WANG Tingting, CHEN Letao, ZHENG Zan, ZHANG Senmao, YE Ziwei, QIN Jiabi. Impact of in vitro fertilization-embryo transfer on adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort study[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2018, 43(12): 1328-1336. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.12.008