

IVF/ICSI 助孕双胎妊娠选择性减胎的围产期结局分析

俎若雯 冉诗雨 吴欢 郑威 杨宸 杨书衡 邝义会 李梦娜 曹梦依 吴静
管一春

郑州大学第三附属医院生殖中心, 郑州 450052

通信作者: 管一春, Email: lisamayguan@126.com, 电话: +86-371-66903315

【摘要】 目的 分析体外受精/卵胞质内单精子注射(*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI)助孕双胎妊娠移植后, 双绒毛膜双胎妊娠选择性减胎患者的围产期结局。方法 回顾性队列研究分析 2005 年 9 月 1 日至 2020 年 7 月 31 日期间于郑州大学第三附属医院生殖中心行 IVF/ICSI 助孕移植 2 枚胚胎, 获得单胎活产患者的临床资料。根据是否发生减胎分为 3 组: 双绒毛膜双胎选择性减胎为单胎患者组(记为 A 组, $n=80$)、双绒毛膜双胎自然减胎为单胎患者组(记为 B 组, $n=832$)和单胎着床患者组(记为 C 组, $n=6178$)。以 A 组为参照组, 分别与 B 组、C 组以 1:4 比例近似倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)后, 分析 A 组与 B 组、C 组的基线数据及围产期结局的差异。结果 ①PSM 前, A 与 B 组、C 组间患者年龄、既往生育史、不孕类型、移植胚胎类型差异均存在统计学意义(均 $P<0.05$); PSM 后, B 组为 289 例, C 组为 271 例。A 组与 B 组、C 组间基线数据差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。②PSM 后, A 组早产率[17.5% (14/80)]高于 B 组[8.7% (25/289), $P=0.023$], 出生孕周[(38.18±1.98)周]低于 B 组[(38.64±1.83)周, $P=0.034$]; A 组早产率[17.5% (14/80)]和胎膜早破发生率[5.0% (4/80)]高于 C 组[7.7% (21/271), $P=0.011$; 0.4% (1/271), $P=0.002$], 出生孕周[(38.18±1.98)周]及出生体质量[(3 253.07±475.73)g]低于 C 组[(38.85±1.47)周, $P=0.002$; (3 384.89±479.54)g, $P=0.029$], 差异均有统计学意义。结论 IVF/ICSI 助孕双胎妊娠移植后双绒毛膜双胎妊娠选择性减胎的围产期结局较差。多胎妊娠选择性减胎并非最佳补救措施, 应采取选择性单胚胎移植策略, 切实降低多胎妊娠率, 改善母婴结局。

【关键词】 双绒毛膜双胎; 自然减胎; 选择性减胎; 围产期结局; 选择性单胚胎移植

Perinatal outcome of selective fetal reduction in twin pregnancies assisted by IVF/ICSI

Zu Ruowen, Ran Shiyu, Wu Huan, Zheng Wei, Yang Chen, Yang Shuheng, Kuang Yihui, Li Mengna, Cao Mengyi, Wu Jing, Guan Yichun

Reproductive Center, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Guan Yichun, Email: lisamayguan@126.com, Tel: +86-371-66903315

【Abstract】 Objective To investigate the perinatal outcome of selective fetal reduction of dizygotic twins pregnancies after double embryo transferred assisted by *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). **Methods** The clinical data of patients with single birth who underwent IVF/ICSI after double embryo transferred from September 1, 2005 to July 31, 2020 in Reproductive Center of the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University were retrospectively analyzed. The patients were divided into three groups according to the occurrence of fetal reduction: 80 cases of dizygotic twins to singleton by selective fetal reduction (group A), 832 cases of dizygotic twins to singleton by spontaneous fetal reduction (group B), and 6 178 cases of singleton (group C). Using group A as the reference, after approximately propensity score matching (PSM) with 1 : 4 ratio, 289 cases in group B and 271 cases in group C were obtained. The differences in baseline data and perinatal outcomes between group A and group B or group C were

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220718-00301

收稿日期 2022-07-20 本文编辑 孙敏

引用本文: 俎若雯, 冉诗雨, 吴欢, 等. IVF/ICSI 助孕双胎妊娠选择性减胎的围产期结局分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(4): 393-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220718-00301.



analyzed. **Results** 1) Before PSM, there were statistically significant differences in patients' age, previous fertility history, type of infertility, and stage of embryo transferred between group A and group B or group C (all $P < 0.05$); after PSM, there were no statistically significant differences in baseline data between group A and group B or group C (all $P > 0.05$). 2) After PSM, the premature birth rate was higher in group A than in group B [17.5% (14/80) vs. 8.7% (25/289), $P = 0.023$] and the gestational weeks [(38.18±1.98) weeks vs. (38.64±1.83) weeks, $P = 0.034$] were lower; group A had higher incidence rates of premature birth [17.5% (14/80) vs. 7.7% (21/271), $P = 0.011$] and premature rupture of membranes [5.0% (4/80) vs. 0.4% (1/271), $P = 0.002$] than those in group C, but gestational weeks [(38.18±1.98) weeks vs. (38.85±1.47) weeks, $P = 0.002$] and birth weight [(3 253.07±475.73) g vs. (3 384.89±479.54) g, $P = 0.029$] were lower. **Conclusion** Perinatal outcomes of selective fetal reduction of dizygotic twins pregnancies after assisted by IVF/ICSI were poor. Selective fetal reduction in multiple pregnancies is not the best remedy. The strategy of selective single embryo transfer should be adopted to effectively reduce the rate of multiple pregnancies and improve maternal and infant outcomes.

【Key words】 Twins, dizygotic; Spontaneous fetal reduction; Selective fetal reduction; Perinatal outcome; Elective single embryo transfer

随着辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART) 的发展, 人们对于其成本效益比及安全性的认知增加, 选择性单胚胎移植 (elective single embryo transfer, eSET) 已成为当下移植方案中的主流选择^[1]。但部分患者因个人原因, 如现存胚胎质量较差、心理因素等仍会选择双胚胎移植, 而多胎妊娠会引起相关围产期并发症发生率升高^[2]。选择性减胎可有效减少胎儿数量, 是多胎妊娠的补救措施^[3]。多胎妊娠自然减胎的发生也会降低多胎妊娠率。但少有研究分析选择性减胎的安全性及改善母婴结局的有效性。本研究通过分析经体外受精/卵胞质内单精子注射 (*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection, IVF/ICSI) 助孕移植 2 枚胚胎获得单胎活产患者的临床资料, 探讨双绒毛膜双胎选择性减胎患者与自然减胎、单胎着床患者的围产期结局差异。

资料与方法

一、研究对象

回顾性队列研究分析 2005 年 9 月 1 日至 2020 年 7 月 31 日期间在郑州大学第三附属医院生殖中心行 IVF/ICSI 助孕移植 2 枚胚胎获得单胎活产患者的资料。

纳入标准: ① IVF/ICSI 助孕患者移植 2 枚卵裂胚或囊胚; ② 获得单胎活产结局。排除标准: ① 单绒毛膜双胎妊娠患者; ② 子宫形态异常 (双宫颈、双子宫单宫颈、宫颈纵膈、纵膈子宫、单角子宫等); ③ 患有严重的子宫腺肌病、子宫肌瘤患者; ④ 复发性流产及染色体异常患者; ⑤ 中断、失访或不完整周期; ⑥ 胚胎序贯移植患者。本研究经郑州大学第三附属医院医学伦理委员会审查 [(伦) 审编号 2021-120-01]。

二、分组标准

根据是否发生减胎分为 3 组: A 组为双绒毛膜双胎选择性减胎为单胎患者, 定义为阴道超声示宫内 2 个妊娠囊且各自有 1 个原始心管搏动, 在妊娠 6~8 周通过负压抽吸灭 1 个胎芽, 最终获得单胎活产; B 组为双绒毛膜双胎自然减胎为单胎患者, 定义为阴道超声示宫内 2 个妊娠囊且各自有 1 个原

始心管搏动, 在妊娠 10~12 周发生 1 个胎芽发育自然停滞, 最终获得单胎活产; C 组为单胎着床患者, 定义为阴道超声示宫内 1 个妊娠囊且只有 1 个原始心管搏动, 最终获得单胎活产。

三、治疗方案

1. 促排卵及取卵: 本科室常用促排卵方案包括早卵泡期长效长方案、黄体中期长方案和拮抗剂方案。根据卵泡发育大小, 给予重组人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG, 艾泽, 德国默克) 或小剂量促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a, 达菲林, 法国益普生) 诱发排卵, 36~48 h 后经阴道超声引导下卵巢穿刺取卵术。

2. 胚胎移植: 新鲜周期移植, 若患者激素水平适宜且未发生卵巢过度刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS), 则移植 2 枚第 3~5 天的卵裂胚或囊胚。冻融周期移植, 根据患者以往内膜增殖情况决定内膜准备方案, 如自然周期、人工周期等。于内膜转化后第 3~5 天解冻复苏并移植 2 枚卵裂胚或囊胚。移植后行黄体支持。

3. 妊娠情况: 胚胎移植后 14 d 检测血清 β -hCG ≥ 50 U/L, 确定为生化妊娠。移植后 28~30 d 行阴道超声检查见宫内妊娠囊、胚芽及原始心管搏动, 确定为临床妊娠。

4. 减胎: 本研究中选择性减胎患者可能因晚期流产史、宫颈手术史, 或是瘢痕子宫难以满足双胎妊娠的母体需求, 遂出于个人意愿选择性减胎至单胎妊娠, 最终获得单胎活产。在妊娠 6~8 周时, 经阴道超声检查确定为双绒毛膜双胎妊娠后, 经阴道超声引导下, 选取距离最近、操作最方便、靠近宫颈、胚芽与孕囊较小或原始心管搏动较弱的胚胎, 采用负压抽吸法抽吸其妊娠囊、胚胎组织, 直至超声监视下原始心管搏动消失, 并确定抽吸物为胚芽组织, 并于减胎后 1 d 和 3 d 复查超声确定减胎至单胎妊娠。

本研究自然减胎发生在妊娠第 10~12 周, 表现为妊娠囊发育过程中胎芽发育的自然停滞, 即双胎自然减胎综合征 (vanishing twins syndrome, VTS)^[4,5]。

四、观察指标

1. 基线数据: 观察的基线数据包括女方年龄、既往生育

史、移植日内膜厚度、体质量指数(body mass index, BMI)、不孕类型、不孕因素、周期类型、助孕方式、移植胚胎期别。优质胚胎率=移植优质胚胎总数/移植胚胎总数 $\times 100\%$ 。本文定义优质卵裂期胚胎为正常双原核(two pronuclei, 2PN)受精且第3天卵裂球数目 ≥ 6 个的I级、II级胚胎;可利用胚胎为IV级以上胚胎。第3天卵裂期胚胎评分参照伊斯坦布尔共识^[6]。优质囊胚为滋养外胚层细胞及内细胞团均不为C级的囊胚。可利用囊胚为囊胚腔评分3期以上,内细胞团或滋养层细胞其中之一的评分高于C级的囊胚。囊胚评分参照 Gardner 标准^[7]。

2. 产科结局:妊娠期高血压发生率定义为既往血压正常,妊娠20周以后收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,于产后12周内恢复正常,蛋白尿(-)的患者数/患者总数 $\times 100\%$ 。妊娠期糖尿病发生率定义为孕妇妊娠24~28周行75 g 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),空腹、服糖后1 h 和2 h 血糖值分别为 < 5.1 mmol/L、10.0 mmol/L、8.5 mmol/L,任意一点血糖值达到或超过该标准的患者数/患者总数 $\times 100\%$ 。胎膜早破发生率定义为临产前发生胎膜自然破裂的患者数/患者总数 $\times 100\%$ 。前置胎盘发生率定义为妊娠28周后胎盘位置低于胎先露部,附着在子宫下段、下缘达到或覆盖宫颈内口的患者数/患者总数 $\times 100\%$ 。胎盘早剥发生率定义为妊娠20周后发生正常位置的胎盘在胎儿娩出前部分或全部从子宫壁剥离的患者数/患者总数 $\times 100\%$ 。诊断标准按《妇产科学》(第9版)。

3. 新生儿结局:出生孕周、出生体质量(定义为新生儿出生后1 h 内的体质量)。早产率定义为妊娠达到28周但不足37周娩出的新生儿数/新生儿总数 $\times 100\%$ 。低出生体质量率定义为出生1 h 内体质量小于2 500 g 的足月新生儿数/新生儿总数 $\times 100\%$ 。小于胎龄儿率定义为出生体质量低于同胎龄平均体质量2个标准差的新生儿数/新生儿总数 $\times 100\%$ 。出生缺陷率定义为在发育过程中已发生的身体结构或功能代谢异常的新生儿数/新生儿总数 $\times 100\%$ 。新生儿重症监护治疗病房(neonatal intensive care unit, NICU)住院率定义为出生后转入新生儿重症监护室的新生儿数/新生儿总数 $\times 100\%$ 。诊断标准按《妇产科学》(第9版)。

本文临床基线数据由本生殖医学科数据库检索得到,并通过电话随访或在病历系统中查询并记录妊娠结局,及妊娠期并发症、新生儿出生缺陷、出生体质量等新生儿结局,随访至妊娠结束。

五、统计学方法

采用SPSS26.0软件进行统计学分析。计量资料服从正态性及方差齐性,采用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较选择独立样本 t 检验。计数资料采用构成比或率(%)表示,两组间比较选择 χ^2 检验或Fisher精确概率法。组间使用倾向性评分匹配,以A组为参照组,按照1:4比例对B、C组近似匹配。本研究倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)以分组为因变量,以患者的年龄、既往生育史、不孕类型、移植胚胎期别为协变量,卡钳值为0.1。匹配后变量的绝对标准化平均差均 ≤ 0.1 认为匹配平衡。双侧 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、基线数据比较

A组纳入80例患者,B组纳入832例患者,C组纳入6 178例患者。在PSM前,3组患者年龄、既往生育史、不孕类型、移植胚胎期别差异均存在统计学意义(均 $P < 0.05$),详见表1。在PSM后,B组为289例,C组为271例,3组间基线数据差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),详见表2。

二、围产期结局比较

PSM前,与B组比,A组早产率高,出生孕周、出生体质量较低,差异均有统计学意义($P = 0.019$ 、 $P = 0.025$ 、 $P = 0.039$);其余围产期结局差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与C组相比,A组早产率、胎盘早剥发生率和胎膜早破发生率高($P = 0.001$ 、 $P = 0.005$ 、 $P = 0.015$),出生孕周($P = 0.002$)及出生体质量($P = 0.004$)较低,差异均有统计学意义;其余围产期结局差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表3。

PSM后,与B组比,A组早产率高,出生孕周较低,差异有统计学意义($P = 0.023$ 、 $P = 0.034$);其余围产期结局差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与C组相比,A组早产率($P = 0.011$)、胎膜早破发生率($P = 0.002$)较高,出生孕周($P = 0.002$)及出生体质量($P = 0.029$)较低,差异有统计学意义;其余围产期结局差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表4。

讨 论

近年来,随着相关研究日益增多,减胎被认为是降低ART多胎妊娠并发症发生风险的重要手段。减胎可分为选择性减胎及自然减胎。目前,选择性减胎患者和自然减胎、单胎着床患者的围产期结局相关研究较少。本研究通过近似倾向性匹配了患者的年龄、既往生育史、不孕类型、移植胚胎期别因素,共纳入80例选择性减胎患者、289例自然减胎组和271例单胎着床组,比较了3组间的围产期结局。

与自然减胎组相比,选择性减胎组的早产率较高,出生孕周较低。本文选择了双绒毛膜双胎妊娠的减胎人群作为研究对象,通过基线数据匹配,平衡了组间分布差异性,得出结论更有说服力。同时徐冰等^[8]的一项回顾性队列研究比较了34例选择性减胎患者与421例自然减胎患者的围产期结局,结果存在自然减胎组早产率(12.4%)高于手术减胎组(5.9%)的趋势,与本文结论互相印证。其次,本研究显示,选择性减胎组因个人原因减胎至单胎妊娠,新生儿早产率、胎膜早破发生率高于单胎着床组,出生孕周及出生体质量则较低。陈巧莉等^[14]的一项回顾性队列研究结果显示减胎后单胎组的妊娠期并发症发生率、早产等不良新生儿结局发生率均高于初始单胎组,与本研究结果一致。

自然减胎现象自1976年被报道,具体机制仍不明确^[4-5]。一项单中心回顾性队列研究显示,自然减胎的发生可能与女方高龄相关的卵子老化、形成的胚胎质量较差等因素有关^[11],当自然减胎发生晚于超声开始记录到原始心管搏动

表 1 匹配前 A 组与 B、C 组的基线数据比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组	A 组比 B 组		A 组比 C 组	
				t/χ^2 值	P 值	t/χ^2 值	P 值
例数	80	832	6 178				
女方年龄(岁)	32.87±4.97	30.70±4.73	30.44±4.62	3.90	<0.001	4.67	<0.001
经产妇占比(%)	50.0 (40/80)	20.9 (174/832)	20.2 (1 247/6 178)	34.38	<0.001	42.98	<0.001
移植日内膜厚度(mm)	10.45±1.56	10.21±2.12	10.46±2.16	0.98	0.323	-0.04	0.967
体质量指数(kg/m ²)	22.64±3.75	23.19±3.24	22.99±3.11	-1.42	0.153	-0.99	0.319
不孕类型(%)				19.98	<0.001	25.43	<0.001
原发不孕	23.8 (19/80)	49.9 (415/832)	52.1 (3 219/6 178)				
继发不孕	76.2 (61/80)	50.1 (417/832)	47.9 (2 959/6 178)				
不孕因素(%)				1.46	0.228	2.97	0.085
男方因素	18.8 (15/80)	24.5 (204/832)	22.5 (1 392/6 178)				
女方因素	58.7 (47/80)	53.6 (446/832)	52.1 (3 218/6 178)				
混合因素	13.8 (11/80)	14.1 (117/832)	19.0 (1 171/6 178)				
不明原因	8.7 (7/80)	7.8 (65/832)	6.4 (397/6 178)				
周期类型(%)				2.85	0.091	1.72	0.190
新鲜周期	60.0 (48/80)	50.1 (417/832)	52.6 (3 252/6 178)				
冻融周期	40.0 (32/80)	49.9 (415/832)	47.4 (2 926/6 178)				
助孕方式(%)				2.35	0.125	1.53	0.216
IVF	75.0 (60/80)	66.6 (554/832)	68.5 (4 234/6 178)				
ICSI	25.0 (20/80)	33.4 (278/832)	31.5 (1 944/6 178)				
移植胚胎类型(%)				6.14	0.013	1.35	0.245
卵裂胚	88.7 (71/80)	76.7 (638/832)	84.0 (5 187/6 178)				
囊胚	11.3 (9/80)	23.3 (194/832)	16.0 (991/6 178)				
移植胚胎质量(%)				0.34	0.558	1.60	0.207
优质胚胎率	71.8 (115/160)	69.7 (1 159/1 664)	67.2 (8 298/12 356)				
可利用胚胎率	28.2 (45/160)	30.3 (505/1 664)	32.8 (4 058/12 356)				

注:IVF 示体外受精;ICSI 示卵胞质内单精子注射;A 组示选择性减胎组;B 组示自然减胎组;C 组示单胎着床组;括号中示阳性数/总数

表 2 匹配后 A 组与 B、C 组的基线数据比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组	A 组比 B 组		A 组比 C 组	
				t/χ^2 值	P 值	t/χ^2 值	P 值
例数	80	289	271				
女方年龄(岁)	32.87±4.97	32.02±4.96	32.49±4.77	1.35	0.175	0.62	0.537
经产妇占比(%)	50.0 (40/80)	52.9 (153/289)	57.9 (157/271)	0.22	0.641	1.58	0.209
移植日内膜厚度(mm)	10.45±1.56	10.61±1.97	10.43±1.83	-0.67	0.503	0.09	0.929
体质量指数(kg/m ²)	22.64±3.75	23.33±3.21	23.17±2.85	-1.61	0.102	-1.35	0.177
不孕类型(%)				0.16	0.689	0.68	0.411
原发不孕	23.8 (19/80)	26.0 (75/289)	28.4 (77/271)				
继发不孕	76.2 (61/80)	74.0 (214/289)	71.6 (194/271)				
不孕因素(%)				0.77	0.382	0.33	0.569
男方因素	18.8 (15/80)	22.1 (64/289)	21.4 (58/271)				
女方因素	58.7 (47/80)	57.4 (166/289)	55.7 (151/271)				
混合因素	13.8 (11/80)	11.1 (32/289)	13.7 (37/271)				
不明原因	8.7 (7/80)	9.4 (27/289)	9.2 (25/271)				
周期类型(%)				0.82	0.366	1.05	0.305
新鲜周期	60.0 (48/80)	54.3 (157/289)	53.5 (145/271)				
冻融周期	40.0 (32/80)	45.7 (132/289)	46.5 (126/271)				
助孕方式(%)				1.01	0.315	0.53	0.468
IVF	75.0 (60/80)	69.2 (200/289)	70.8 (192/271)				
ICSI	25.0 (20/80)	30.8 (89/289)	29.2 (79/271)				
移植胚胎类型(%)				0.02	0.899	0.90	0.964
卵裂胚	88.7 (71/80)	88.2 (255/289)	88.9 (241/271)				
囊胚	11.3 (9/80)	11.8 (34/289)	11.1 (30/271)				
移植胚胎质量(%)				0.26	0.612	0.91	0.340
优质胚胎率	71.8 (115/160)	73.8 (427/578)	67.9 (368/542)				
可利用胚胎率	28.2 (45/160)	26.2 (151/578)	32.1 (174/542)				

注:IVF 示体外受精;ICSI 示卵胞质内单精子注射;A 组示选择性减胎组;B 组示自然减胎组;C 组示单胎着床组;括号中示阳性数/总数

表3 匹配前A组与B、C组的围产期结局比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A组	B组	C组	A组比B组		A组比C组	
				t/χ^2 值	P值	t/χ^2 值	P值
例数	80	832	6 178				
产科结局(%)							
妊娠期高血压发生率	1.2 (1/80)	3.4 (29/832)	2.6 (162/6 178)	1.15	0.284	0.59	0.444
妊娠期糖尿病发生率	3.7 (3/80)	2.7 (23/832)	3.6 (224/6 178)	0.26	0.613	0.01	0.953
胎膜早破发生率	5.0 (4/80)	2.2 (19/832)	1.6 (96/6 178)	2.19	0.139	5.96	0.015
前置胎盘发生率	1.2 (1/80)	0.6 (5/832)	0.3 (24/6 178)	0.47	0.493	1.47	0.225
胎盘早剥发生率	1.2 (1/80)	0.4 (4/832)	0.1 (7/6 178)	0.79	0.373	7.99	0.005
新生儿结局							
孕周(周)	38.18±1.98	38.69±1.94	38.90±2.05	-2.24	0.025	-3.12	0.002
早产率(%)	17.5 (14/80)	9.3 (77/832)	7.3 (452/6 178)	5.52	0.019	11.88	0.001
出生体质量(g)	3 253.07±475.73	3 355.01±423.09	3 382.76±399.26	-2.02	0.039	-2.88	0.004
低出生体质量率(%)	5.0 (4/80)	3.3 (28/832)	2.1 (132/6 178)	0.58	0.448	3.05	0.081
小于胎龄儿率(%)	2.5 (2/80)	0.9 (8/832)	0.8 (51/6 178)	1.59	0.207	2.64	0.104
出生缺陷率(%)	1.2 (1/80)	1.5 (13/832)	1.2 (78/6 178)	0.05	0.828	0.01	0.992
NICU住院率(%)	1.2 (1/80)	3.6 (30/832)	1.3 (86/6 178)	1.23	0.267	0.01	0.916

注: NICU示新生儿重症监护治疗病房; A组示选择性减胎组; B组示自然减胎组; C组示单胎着床组; 括号中示阳性数/总数

表4 匹配后A组与B、C组的围产期结局比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A组	B组	C组	A组比B组		A组比C组	
				t/χ^2 值	P值	t/χ^2 值	P值
例数	80	289	271				
产科结局(%)							
妊娠期高血压发生率	1.2 (1/80)	3.8 (11/289)	3.3 (9/271)	1.30	0.254	0.96	0.328
妊娠期糖尿病发生率	3.7 (3/80)	3.1 (9/289)	5.5 (15/271)	0.08	0.777	0.40	0.525
胎膜早破发生率	5.0 (4/80)	1.7 (5/289)	0.4 (1/271)	2.82	0.093	9.43	0.002
前置胎盘发生率	1.2 (1/80)	0.7 (2/289)	0.7 (2/271)	0.24	0.623	0.19	0.662
胎盘早剥发生率	1.2 (1/80)	0.3 (1/289)	0.4 (1/271)	0.95	0.330	0.85	0.358
新生儿结局							
孕周(周)	38.18±1.98	38.64±1.83	38.85±1.47	-1.93	0.034	-3.30	0.002
早产率(%)	17.5 (14/80)	8.7 (25/289)	7.7 (21/271)	5.19	0.023	6.54	0.011
出生体质量(g)	3 253.07±475.73	3 301.34±465.44	3 384.89±479.54	-0.82	0.422	-2.15	0.029
低出生体质量率(%)	5.0 (4/80)	4.2 (12/289)	3.0 (8/271)	0.11	0.742	0.78	0.376
小于胎龄儿率(%)	2.5 (2/80)	0.7 (2/289)	1.5 (4/271)	1.91	0.167	0.39	0.535
出生缺陷率(%)	1.2 (1/80)	1.7 (5/289)	1.8 (5/271)	0.09	0.764	0.13	0.718
NICU住院率(%)	1.2 (1/80)	2.8 (8/289)	1.1 (3/271)	0.61	0.436	0.01	0.916

注: NICU示新生儿重症监护治疗病房; A组示选择性减胎组; B组示自然减胎组; C组示单胎着床组; 括号中示阳性数/总数

出现的时间,子代低出生体质量、小于胎龄儿、早产发生的风险增高^[12]。而刘艳等^[13]通过比较分别在妊娠12~13⁺周、14~15⁺周、16~24⁺周行选择性减胎术患者的妊娠结局,结果显示,选择性减胎发生的时间与其围产期结局无明显相关性。因此未来我们将会进一步分析不同减胎时间对围产期结局的影响。有研究显示,不同方式减胎均存在宫腔内残余妊娠囊、胚胎组织的吸收,这可能会激活溶酶体酶,破坏羊膜组织,引起羊膜炎,导致慢性炎症反应;也可能刺激前列腺素、甲胎蛋白的产生,增加早产的风险^[9-10,15]。我们还考虑到选择性减胎患者的阴道穿刺这一有创操作的风险。即使在正规医疗机构完善术前检查,确定无明显手术禁忌证,严格遵守无菌手术操作的情况下进行的选择性减

胎手术,也会发生术后出血、感染等情况,尽管风险很小,但仍有可能影响胚胎后续发育及着床,导致流产、早产、胎膜早破等。因此,在两组同时存在残留的胚芽及其附属物溶解吸收的情况下,选择性减胎组的人工操作可能会增加不良围产期结局的发生率。

本研究中单胎着床组移植优质胚胎比例低于选择性减胎,我们猜测其在移植2枚胚胎后可能发生了超声不可见的妊娠丢失,可能与未着床胚胎的形态学评分较低、染色体可能异常相关。在单胎着床组继续妊娠的过程中,子宫内环境未受到明显影响,子宫敏感性无明显改变,不存在残余妊娠囊的吸收,未激活母体免疫系统,可能不增加绒毛膜羊膜炎等胎盘慢性炎症的发生风险^[15]。因此,选择性减胎虽然也可

获得单胎活产子代,但与单胎着床组相比,其母婴结局仍无明显改善。

在本研究中,选择性减胎组患者的平均年龄较高,而随着年龄增长,女性卵母细胞质量下降,胚胎染色体异常率增加,可能会造成胎儿宫内生长发育异常、羊水过多等不良围产期结局发生风险升高^[16]。同时,选择性减胎患者的阴道有创操作风险不可忽视。本文的选择性减胎患者在术后 3 d 内未出现出血及感染情况,这可能与本文数据量较小有关,未来我们将会扩大样本量继续随访分析减胎技术的安全性问题。研究组患者均存在早期流产及晚期流产情况,但组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。故本研究认为多胎妊娠选择性减胎并非达到单胎健康活产的最佳选择,选择性单胚胎移植策略是必要的。

与其他研究相比,本研究的优点:①采用 PSM 匹配基线数据,使 3 组之间具有可比性,尽可能消除其他因素的影响;②纳入和排除标准严格,研究结论更有说服力;③比较了选择性减胎组与自然减胎组间的围产期结局差异。

综上所述,在 IVF/ICSI 助孕双胚胎移植的患者人群中,与自然减胎组、单胎着床组相比,选择性减胎组的围产期结局较差。多胎妊娠选择性减胎虽降低了多胎妊娠率,但不能明显改善母婴结局,并非临床最佳补救措施。因此限制移植胚胎数量,加强对患者高危因素筛查,进行选择性的单胚胎移植才是根本解决方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 组若雯负责论文撰写;邝义会、李梦娜、曹梦依、吴静负责数据整理;郑威、杨宸、杨书衡、冉诗雨和吴坎负责统计分析;管一春负责研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] 乔杰,赵扬玉. 辅助生殖技术助孕双胎妊娠临床管理建议[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(7): 724-730. DOI: 10.19538/j.fk2021070110. Qiao J, Zhao YY. Clinical management of twin pregnancy assisted by assisted reproductive technology[J]. Chin J Gynecol Obstet, 2021, 37(7): 724-730. DOI: 10.19538/j.fk2021070110.
- [2] Pinborg A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention[J]. Hum Reprod Update, 2005, 11(6): 575-593. DOI: 10.1093/humupd/dmi027.
- [3] Dodd JM, Dowswell T, Crowther CA. Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(11): CD003932. DOI: 10.1002/14651858.CD003932.pub3.
- [4] Blumenfeld Z, Dirnfeld M, Abramovici H, et al. Spontaneous fetal reduction in multiple gestations assessed by transvaginal ultrasound[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1992, 99(4): 333-337. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13734.x.
- [5] Landy HJ, Keith LG. The vanishing twin: a review[J]. Hum Reprod Update, 1998, 4(2): 177-183. DOI: 10.1093/humupd/4.2.177.
- [6] Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting[J]. Hum Reprod, 2011, 26(6): 1270-1283. DOI: 10.1093/humrep/der037.
- [7] Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 1999, 11(3): 307-311. DOI: 10.1097/00001703-199906000-00013.
- [8] 徐冰,路瑶,何亚琼,等. 多胎减胎后单胎分娩与单胎妊娠分娩比较分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(6): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2017.06.012. Xu B, Lu Y, He YQ, et al. Multiplets reduction after single fetal childbirth and pregnancy childbirth comparative analysis[J]. Chin J Reprod Contracep, 2017, 37(6): 485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2017.06.012.
- [9] Sebire NJ, Sherod C, Abbas A, et al. Preterm delivery and growth restriction in multifetal pregnancies reduced to twins[J]. Hum Reprod, 1997, 12(1): 173-175. DOI: 10.1093/humrep/12.1.173.
- [10] Bass HN, Oliver JB, Srinivasan M, et al. Persistently elevated AFP and AChE in amniotic fluid from a normal fetus following demise of its twin[J]. Prenat Diagn, 1986, 6(1): 33-35. DOI: 10.1002/pd.1970060105.
- [11] 华东旭,刘丰,刁飞扬,等. 辅助生殖双胎妊娠自然减胎相关因素分析[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(10): 1029-1033. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.10.012. Hua DX, Liu F, Diao FY, et al. Analysis on factors related to spontaneous reduction in twin pregnancy following assisted reproductive technology[J]. Chin J Prev Med, 2018, 52(10): 1029-1033. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.10.012.
- [12] Zhu JL, Wang ZW, Chen LX, et al. The late vanishing of a co-twin contributes to adverse perinatal outcomes in the surviving singleton[J]. Hum Reprod, 2020, 35: 1553-1561. DOI: 10.1093/humrep/deaa120.
- [13] 刘艳,王谢桐,李红燕,等. 多胎妊娠选择性减胎术的时机对妊娠结局的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(10): 605-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2012.10.008. Liu Y, Wang XT, Li HY, et al. Timing of selective multifetal pregnancy reduction in second trimester and pregnant outcomes[J]. Chin J Perinat Med, 2012, 15(10): 605-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2012.10.008.
- [14] 陈巧莉,叶虹,丁晓燕,等. 6 917 个体外受精-胚胎移植临床妊娠周期中多胎妊娠选择性或自然减胎后的妊娠结局及新生儿情况[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(3): 159-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.03.004. Chen QL, Ye H, Ding XY, et al. Retrospective analysis of outcomes of selectively or spontaneously reduced multiple pregnancies out of 6 917 *in vitro* fertilization-embryo transfer pregnancy cycles[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2017, 52(3): 159-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.03.004.
- [15] Luke B, Brown MB, Grainger DA, et al. The effect of early fetal losses on singleton assisted-conception pregnancy outcomes[J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2578-2585. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.068.
- [16] Mackie FL, Rigby A, Morris RK, et al. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2019, 126(5): 569-578. DOI: 10.1111/1471-0528.15530.