

新鲜胚胎与冷冻胚胎移植术后双绒毛膜双羊膜囊 双胎妊娠的临床妊娠结局分析

陈宇锋 赵军招 陈慧慧 叶锦斌

摘要 **目的** 探讨新鲜胚胎和冷冻胚胎移植后双绒毛膜双羊膜囊(DCDA)双胎妊娠的临床妊娠结局。**方法** 对120例经辅助生殖技术(ART)治疗后获得DCDA双胎妊娠并在笔者医院住院生产的产妇进行回顾性分析,根据移植的胚胎类型分为新鲜胚胎组($n=48$)和冷冻胚胎组($n=72$),观察并比较两组患者的一般情况、妊娠结局及母婴并发症。**结果** 两组DCDA双胎妊娠孕产妇的平均分娩孕周、早产孕周、早产比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。但新鲜双胎组的足月产孕周略大于冷冻双胎组的足月产孕周,差异有统计学意义($P=0.010$)。两组DCDA双胎妊娠孕产妇的妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、产后出血、贫血、胎膜早破、妊娠期肝内胆汁淤积症、B族无乳链球菌感染(GBS)、胎盘粘连、妊娠期甲状腺功能减退、胎盘异常发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组新生儿出生体重、出生身长、Apgar评分、性别比例、新生儿窒息、新生儿死亡、出生缺陷、低出生体重儿、双胎生长不一致发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 新鲜胚胎和冷冻胚胎移植后DCDA双胎妊娠的总体妊娠结局相似,均无严重母婴并发症的发生,但新鲜胚胎移植后足月产孕周略大于冷冻胚胎移植后的足月产孕周;在不适宜或不能行新鲜胚胎移植时,冷冻胚胎移植是很好的选择。

关键词 辅助生殖技术 新鲜胚胎 冷冻胚胎 双绒毛膜双羊膜囊双胎妊娠 妊娠结局

中图分类号 R71 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.020

Analysis of Clinical Pregnancy Outcome of the Dichorionic Diamniotic(DCDA) Twin Pregnancy after Fresh and Frozen Embryo Transfer.

Chen Yufeng, Zhao Junzhao, Chen Huihui, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To investigate the clinical pregnancy outcome of the dichorionic diamniotic(DCDA) twin pregnancy after fresh and frozen embryo transfer. **Methods** A retrospective analysis was performed on 120 women who received DCDA twin pregnancy after assisted reproductive technology (ART) treatment and gave birth in our hospital. They were divided into the fresh embryo group ($n=48$) and the frozen embryo group ($n=72$) according to the type of transferred embryos. The general characteristics, pregnancy outcome, maternal and infant complications of the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in the average gestational week of delivery, preterm gestational week, and the proportion of preterm birth between the two groups of DCDA twin pregnancy ($P>0.05$). However, the full-term gestational week in the fresh embryo group was slightly larger than that in the frozen embryo group with a statistically significant difference ($P=0.010$). The incidence of gestational hypertension disease, gestational diabetes mellitus, postpartum hemorrhage, anemia, premature rupture of membrane, intrahepatic cholestasis of pregnancy, group B streptococcus lactis(GBS) infection, placenta adhesion, hypothyroidism during pregnancy, abnormal placenta between the two groups were compared, the differences were not statistically significant($P>0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of neonatal birth weight, birth length, Apgar score, sex ratio, neonatal asphyxia, neonatal death, birth defects, low birth weight infants, and discordance twin between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The overall pregnancy outcome of DCDA twin pregnancy after fresh and frozen embryo transfer was similar, and there were no serious maternal and infant complications. However, the full-term gestational week after fresh embryo transfer was slightly larger than that after frozen embryo transfer. Frozen embryo transfer is a good option when fresh embryo transfer is either impossible or inconvenient.

Key words Assisted reproductive technology; Fresh embryo; Frozen embryo; Dichorionic diamniotic twin pregnancy; Pregnancy outcome

基金项目:浙江省温州市生殖遗传重点创新团队项目(C20170007)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院生殖中心

通讯作者:陈宇锋,电子邮箱:530720439@qq.com

近年来,随着社会的发展,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的发展普及,双(多)胎妊娠的发生率逐年递增^[1]。双(多)胎妊娠属于高危妊娠,双(多)胎妊娠的妊娠期并发症及围生儿出生缺陷、病死率较单胎妊娠显著增加,增加了母婴不良结局的风险^[2]。双绒毛膜双羊膜囊(dichorionic diamniotic, DCDA)双胎妊娠是临床上常见的多胎妊娠类型,在所有的双胎妊娠类型中,DCDA 双胎妊娠约占 70%^[3]。

有关新鲜胚胎与冷冻胚胎的研究成果所选病例大部分都是以单胎妊娠为基础,新鲜胚胎与冷冻胚胎移植后双(多)胎妊娠的妊娠结局比较,目前临床上的相关报道较少,存在争议。因此,本研究通过回顾性分析 2017 年 1 月~2020 年 6 月在温州医科大学附属第二医院生殖中心经 ART 治疗后获得 DCDA 双胎妊娠并在笔者医院行剖宫产术终止妊娠的 120 例产妇临床资料,探讨不同类型的胚胎移植后获得 DCDA 双胎妊娠的妊娠结局是否存在差异,为移植者选择更为合适的胚胎类型、孕期保健及临床诊疗方案的选择提供参考。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2017 年 1 月~2020 年 6 月在温州医科大学附属第二医院生殖中心经 ART 治疗后获得 DCDA 双胎妊娠并在笔者医院行剖宫产终止妊娠的 120 例产妇作为研究对象,根据移植的胚胎类型分为新鲜胚胎组和冷冻胚胎组,其中 48 例接受新鲜胚胎移植,72 例接受冷冻胚胎移植。绒毛膜性通过孕 6~8 周时 B 超见 2 个孕囊、2 个胚芽;孕 11~13 周时 NT 彩超可见 2 个胎体,均可见胎心搏动,并且 B 超可见双胎 λ 峰征象,临床诊断为 DCDA 双胎。纳入标准:①所有产妇均在笔者医院生殖中心行胚胎移植术移植两枚胚胎获得 DCDA 双胎妊娠并在笔者医院住院生产;②28 周≤分娩孕周<40 周;③分娩方式:剖宫产;④产妇年龄 20~40 岁。排除标准:①孕前患有心脏病、高血压、内分泌疾病(如糖尿病、高泌乳素血症或先天性肾上腺增生)等会影响妊娠结局者;②资料不全或失访者。

2. 观察指标:比较两组产妇的一般情况(年龄、不孕类型、不孕年限、BMI、基础性激素水平)、妊娠结局(早产、足月产等)、妊娠期并发症、新生儿出生体重、新生儿 Apgar 评分等指标。妊娠满 28 周~不满 37 周间分娩为早产;胎儿出生体重<2500g 为低出生体重儿;新生儿窒息定义为新生儿 Apgar 评分≤

7 分;新生儿畸形主要是指体表可见的发育异常。

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。采用 Shapiro - Wilk 检验数据正态性分布,符合正态性分布的计量资料采用均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态性分布的计量资料采用中位数(四分位数间距)[*M*(*Q*₁, *Q*₃)]表示,组间比较采用 Mann - Whitney 秩和检验;计数资料采用例数(百分比)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组产妇一般资料比较:两组 DCDA 双胎妊娠孕产妇的年龄、不孕年限、BMI、不孕类型、PCOS 比例、基础血清性激素比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 1。

表 1 两组 DCDA 双胎妊娠孕产妇一般情况比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	新鲜双胎组(<i>n</i> = 48)	冷冻双胎组(<i>n</i> = 72)	<i>P</i>
年龄(岁)	31.63 ± 4.18	30.22 ± 3.69	0.055
不孕年限(年)	2.50 ± 2.11	2.98 ± 2.09	0.222
BMI(kg/m ²)	21.47 ± 2.86	20.72 ± 3.12	0.183
PCOS	6(12.50)	17(23.61)	0.130
不孕类型			0.262
原发	19(39.58)	36(50.00)	
继发	29(60.42)	36(50.00)	
基础血清性激素			
FSH(mIU/ml)	7.63 ± 3.02	7.65 ± 3.48	0.972
LH(IU/L)	6.61 ± 9.17	7.38 ± 9.38	0.662
E ₂ (pg/ml)	59.63 ± 42.67	75.43 ± 72.40	0.181

FSH. 促卵泡激素;LH. 促黄体生成激素;E₂. 雌二醇

2. 两组产妇妊娠结局的比较:两组 DCDA 双胎妊娠孕产妇的分娩孕周、早产孕周、早产比例比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。但新鲜双胎组的足月产孕周略大于冷冻双胎组的足月产孕周,差异有统计学意义(*P* = 0.010),详见表 2。

表 2 两组 DCDA 双胎妊娠孕产妇妊娠结局比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	新鲜双胎组(<i>n</i> = 48)	冷冻双胎组(<i>n</i> = 72)	<i>P</i>
分娩孕周(周)	36.65 ± 0.90	36.46 ± 1.44	0.417
足月产孕周(周)	37.44 ± 0.33	37.23 ± 0.27	0.010
早产孕周(周)	36.04 ± 0.70	35.61 ± 1.73	0.184
早产	27(56.25)	34(47.22)	0.332

3. 两组产妇妊娠期并发症比较:两组 DCDA 双胎

妊娠孕产妇的妊娠期并发症,包括妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、产后出血、贫血、胎膜早破、妊娠期肝内胆汁淤积症、GBS、胎盘粘连、妊娠期甲状腺功能减退、胎盘异常,两组的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组 DCDA 双胎妊娠孕产妇妊娠期并发症比较 [$n(\%)$]

项目	新鲜双胎组 ($n = 48$)	冷冻双胎组 ($n = 72$)	P
妊娠期高血压疾病	6(12.50)	10(13.89)	0.826
妊娠期糖尿病	11(22.92)	14(19.44)	0.646
产后出血	3(6.25)	13(18.06)	0.062
贫血	18(37.50)	27(37.50)	1.000
胎膜早破	2(4.17)	7(9.72)	0.436
妊娠期肝内胆汁淤积症	4(8.33)	4(5.56)	0.823
GBS	4(8.33)	5(6.94)	1.000
胎盘粘连	2(4.17)	9(12.50)	0.220
妊娠期甲状腺功能减退	3(6.25)	4(5.56)	1.000
胎盘异常	2(4.17)	8(11.11)	0.312

4. 两组新生儿结局比较:新鲜双胎组的新生儿出生体重、出生身长、Apgar 评分、性别比例与冷冻双胎组进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组的新生儿窒息、新生儿死亡(冷冻双胎组2例出生后因低体重、呼吸困难抢救无效)、出生缺陷(新鲜双胎组腭裂1例,右足并指1例;冷冻双胎组21-三体1例)、低出生体重儿、双胎生长不一致发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表4。

表4 两组新生儿结局比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	新鲜双胎组 ($n = 96$)	冷冻双胎组 ($n = 144$)	P
出生体重(g)			
较重儿	2648.33 ± 342.84	2655.69 ± 356.88	0.911
较轻儿	2389.17 ± 3335.44	2434.44 ± 348.48	0.481
出生身长(cm)			
较重儿	47.21 ± 2.06	47.01 ± 2.57	0.662
较轻儿	46.27 ± 2.23	46.13 ± 2.66	0.754
Apgar 评分(分)			
较重儿 1min	9.46 ± 0.62	9.60 ± 0.57	0.210
较重儿 5min	9.98 ± 0.14	10.00 ± 0.00	0.322
较轻儿 1min	9.56 ± 0.50	9.51 ± 0.86	0.696
较轻儿 5min	10.00 ± 0.00	9.92 ± 0.40	0.083
性别			0.916
男性	50(52.08)	74(51.39)	
女性	46(47.92)	70(48.61)	
新生儿窒息	0(0.00)	3(2.08)	0.403
新生儿死亡	0(0.00)	2(1.39)	0.518 [#]
出生缺陷	2(2.08)	1(0.69)	0.720
低出生体重儿	43(44.79)	53(36.81)	0.216
双胎生长不一致	3(3.13)	3(2.08)	0.932

[#]采用 Fisher 精确概率法

讨 论

随着二胎政策的实施,我国接受 ART 治疗的夫妻越来越渴望一次分娩两个孩子,随之而来的是双(多)胎妊娠率的增加,双(多)胎妊娠的管理问题也成为重要内容之一。目前,临床上移植的胚胎类型包括新鲜胚胎和冷冻胚胎。与新鲜胚胎移植比较,冷冻胚胎移植可结合自然月经周期和避免卵巢过度刺激的优点^[4,5]。此外,冷冻胚胎移植还可减少围生期不良结局,包括早产、低出生体重儿以及先兆子痫^[6,7]。也有研究发现,相对新鲜胚胎移植,冷冻胚胎移植所分娩的新生儿传染病、呼吸系统和神经系统异常的概率更高^[8]。有研究显示,新鲜胚胎移植与冷冻胚胎移植比较,胎儿孕周、出生体重、早产率、出生缺陷等比较,差异均无统计学意义^[9]。

临床医生对不同的患者选择合适的胚胎类型进行移植,但不同类型的胚胎移植在妊娠结局及母婴并发症方面是否存在差异值得探讨。因此本研究收集两种胚胎类型(新鲜胚胎组和冷冻胚胎组),将其妊娠结局及母婴并发症进行比较分析。本研究显示,两组 DCDA 双胎妊娠孕产妇的平均分娩孕周、早产孕周、早产比例比较,差异无统计学意义。但一项 Meta 分析表明,与新鲜胚胎移植比较,冷冻胚胎移植助孕的单胎妊娠早产风险较低^[10]。这一点与本研究结果不一致,这可能是由于双胎妊娠评估的风险大于单胎妊娠^[11]。并且试管婴儿是珍贵儿,为求稳妥普遍选择限期剖宫产终止妊娠而导致。

在本研究中,两组 DCDA 双胎妊娠孕产妇的妊娠期并发症比较,差异无统计学意义,其中冷冻胚胎组的产后出血(18.06% vs 6.25%)、胎盘粘连(12.50% vs 4.17%)、胎盘异常(11.11% vs 4.17%)较新鲜胚胎组略高,但差异无统计学意义。但郭延秀等^[12]对 1516 例单胎妊娠产妇进行了回顾性研究,发现冷冻胚胎较新鲜胚胎移植增加了前置胎盘、产后出血、胎盘粘连的发病风险。尚需纳入更多的数据进行比较,并且进行更长时期的观察。本研究仅是对笔者医院的数据观察所得,如果样本容量足够大,可进一步增强统计上的可信度。

通过对两组新生儿出生体重、出生身长、新生儿窒息、新生儿死亡、低出生体重儿等新生儿结局比较,本研究发现两组新生儿结局差异无统计学意义,但冷冻胚胎移植组新生儿出生体重有增加趋势。有研究显示,冷冻胚胎移植与新鲜胚胎移植比较,冷冻胚胎移植可获得较大的新生儿体重^[13,14]。本研究中冷冻

胚胎组新生儿出生体重高于新鲜胚胎组,但差异无统计学意义,这可能是由于双胎妊娠低出生体重儿的发生率高于单胎妊娠,从而导致这种差异。

虽然本研究结果显示新鲜胚胎和冷冻胚胎移植后 DCDA 双胎妊娠的总体妊娠结局相似,均无严重母婴并发症的发生。但双(多)胎妊娠的并发症较单胎妊娠明显增多,如妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限、产后出血、早产、低出生体重儿等^[15,16]。移植 2 枚或更多胚胎来提高临床妊娠率不可作为一种普遍做法,应优先考虑单胚胎移植。为了减少双(多)胎妊娠的发生,越来越多的生殖中心采用单胚胎移植的方法^[17]。单胚胎移植是降低双(多)胎妊娠的发生率和改善围生期结局的有效措施。鼓励并提倡单胚胎移植,可从根本上预防双(多)胎妊娠的发生。如果发现是双(多)胎妊娠,应重视孕妇的孕期管理及围生期处理,尽早预防,并充分告知孕妇及家属双(多)胎妊娠的相关风险,从而减少不良妊娠结局的发生。

大多数研究都是以单胎妊娠为基础分析新鲜胚胎与冷冻胚胎的妊娠结局,但关于双(多)胎妊娠的妊娠结局比较的研究还不够充分,本研究的创新之处在于比较了新鲜胚胎与冷冻胚胎移植后获得 DCDA 双胎妊娠的妊娠结局,研究结果可能会为患者和临床医生提供指导。本研究尚存在不足之处,这是一项单中心回顾性研究,纳入的样本量相对较小,部分并发症发生率很低,只能得出部分的结论。且没有纳入单胎妊娠的对照组,可能存在系统偏倚,未来仍需要进行多中心、大样本量的前瞻性随机对照研究来支持。

综上所述,新鲜胚胎和冷冻胚胎移植后 DCDA 双胎妊娠的总体妊娠结局相似,均无严重母婴并发症的发生,但新鲜胚胎移植后足月产孕周略大于冷冻胚胎移植后的足月产孕周;冷冻胚胎移植可在一定程度上增加新生儿体重,当患者因个人原因等因素不适宜或不能行新鲜胚胎移植时,冷冻胚胎移植是很好的选择。今后还需进一步扩大样本量行多中心临床研究,以便更好地应用辅助生殖技术。

参考文献

- Zhu C, Wang M, Niu G, *et al.* Obstetric outcomes of twin pregnancies at advanced maternal age: a retrospective study[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(1): 64-67
- Yu XW, Wei ZT, Jiang YT, *et al.* Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 14634-14646

- Masheer S, Maheen H, Munim S. Perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: an observational study from tertiary care hospital[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(1): 23-25
- Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, *et al.* Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? [J]. *Hum Reprod Update*, 2018, 24(1): 35-58
- Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews [J]. *Cochrane Database of Syst Rev*, 2017, 1: CD012103
- Kirby RS. Assisted reproductive technology and developmental outcomes[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(6): e20183072
- Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, *et al.* Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(2): 368-377
- Hwang SS, Dukhovny D, Gopal D, *et al.* Health outcomes for Massachusetts infants after fresh versus frozen embryo transfer[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(5): 900-907
- Rama Raju GA, Prakash GJ, Krishna KM, *et al.* Neonatal outcome after vitrified day 3 embryo transfers: a preliminary study[J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(1): 143-148
- Zhao J, Xu B, Zhang Q, *et al.* Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET? A systematic review and Meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1): 51
- Marconi N, Raja EA, Bhattacharya S, *et al.* Perinatal outcomes in singleton live births after fresh blastocyst-stage embryo transfer: a retrospective analysis of 67147 IVF/ICSI cycles[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(9): 1716-1725
- 郭延秀, 殷艳晶, 田莉. 新鲜胚胎移植及冻融胚胎移植后妊娠结局分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(6): 526-529
- Shavit M, Miller N, Schreiber H, *et al.* Twin pregnancies and perinatal outcomes: a comparison between fresh and frozen embryo transfer: a two-centre study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 38(2): 241-248
- Zhang J, Du M, Li Z, *et al.* Fresh versus frozen embryo transfer for full-term singleton birth: a retrospective cohort study[J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 59
- Practice Bulletin No. 159: Management of preterm labor[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(1): 29-38
- Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, *et al.* Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 354: i4353
- Sullivan EA, Wang YA, Hayward I, *et al.* Single embryo transfer reduces the risk of perinatal mortality, a population study[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(12): 3609-3615

(收稿日期: 2020-11-24)

(修回日期: 2021-01-10)