

年轻女性行新鲜或冻融单囊胚移植妊娠结局比较

吴燕虹 吴升浩 卢晓声 付养华 赵军招

摘要 目的 探讨年轻女性行新鲜单囊胚移植与冻融单囊胚移植对妊娠结局的影响。**方法** 回顾性分析 2018 年 1~12 月在温州医科大学附属第二医院生殖中心采用新鲜周期或冻融周期单囊胚移植的 901 例患者临床资料。根据移植周期不同分为两组,新鲜单囊胚移植周期组(A 组)693 例,冻融单囊胚移植周期组(B 组)208 例,比较两组患者的基本情况、实验室及妊娠结局。将两组中满足临床妊娠条件的患者根据是否发生早期流产分为早期流产组 69 例和活产组 483 组,分析早期流产的相关因素。**结果** B 组的获卵数及早期流产率高于 A 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,配偶年龄、冻融胚胎移植是早期流产发生的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 在年轻患者(≤ 35 岁)中,冻融单囊胚移植可以获得与新鲜单囊胚移植同样满意的妊娠结局,但需要警惕的是,冻融胚胎移植使早期流产发生风险增加,需要进一步寻找原因和对策解决。

关键词 单囊胚移植 新鲜周期 冻融周期 妊娠结局 年轻女性

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.022

Comparison of Pregnancy Outcomes in Young Patients Following Fresh versus Frozen Single Blastocyst Transfer. WU Yanhong, WU Shenghao, LU Xiaosheng, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325015, China

Abstract Objective To compare the pregnancy outcomes of young patients who received fresh or frozen - thawed single blastocyst transfer thus to provide further clinical strategies for single blastocyst transfer. **Methods** A retrospective analysis of patients, aged ≤ 35 years, who underwent single blastocyst transfer was conducted from January 2018 to December 2018 in the reproductive center of the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. In total, 901 patients were included and were divided into two groups, based on the type of transfer cycle: the fresh embryo transfer cycle group (group A; $n = 693$) and the frozen - thawed embryo transfer cycle group (group B; $n = 208$). The laboratory and pregnancy outcomes were compared between the groups. Patients in the two groups who met the clinical pregnancy conditions were divided into 69 cases in the early miscarriage group and 483 in the live birth group according to whether early abortion occurred. The related factors of early miscarriage were analyzed. **Results** The number of oocytes retrieved in group B was significantly higher than in group A ($P < 0.05$). The early miscarriage rate in group B was significantly higher than in group A and was significantly different ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that male age and freeze - thaw embryo transfer were independent risk factors for early miscarriage ($P < 0.05$). Other basic conditions and obstetric pregnancy outcomes were not significantly different between the two groups. **Conclusion** Favourable pregnancy outcomes could be obtained with fresh and frozen - thawed single blastocyst transfer in young patients. However, the early miscarriage rate was higher in the frozen - thawed embryo transfer group, further research is needed to determine the cause and possible solutions.

Key words Single blastocyst transfer; Fresh embryo transfer cycle; Frozen - thawed embryo transfer cycle; Pregnancy outcome; Young patient

20 多年前,多项研究发现,人类胚胎已经可以在体外环境下培养至囊胚期,植入后成功获得了临床妊娠^[1,2]。近年来,随着体外培养条件的不断完善,囊

胚形成率越来越高。相对于卵裂期胚胎移植,囊胚培养则是一个优胜劣汰的过程,在生理学上与子宫内膜的发育保持更高的同步性,能够提高胚胎种植率及临床妊娠率^[3]。随着囊胚移植在辅助生殖中的应用逐渐增多,在获得高妊娠率的同时,也伴随着较高的多胎率,如何在获得满意妊娠结局的同时降低多胎率已成为近年来生殖医学工作者研究的重要方向,有研究表明,单囊胚移植可获得与双卵裂期胚胎组同样满意

基金项目:浙江省温州市科研项目(Y20210343);浙江省温州市科技计划项目(Y20180021)

作者单位:325015 温州医科大学附属第二医院生殖医学中心

通信作者:赵军招,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:z. joyce08@163.com

的妊娠结局,因此,单囊胚移植应该是个理想的选择^[4]。目前关于新鲜胚胎和冻融胚胎移植后两者结局差异的文章较多,但针对单囊胚移植在新鲜周期与冻融周期中妊娠结局的差异相关报道则较少。鉴于此,本研究通过比较年轻患者行新鲜或冻融单囊胚移植的妊娠结局,旨在为单囊胚移植进一步提供临床策略。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性分析 2018 年 1~12 月在温州医科大学附属第二医院生殖中心采用新鲜周期或冻融周期单囊胚移植的 901 例患者临床资料。本研究入选标准为:移植周期数均为第 1 次;年龄 ≤ 35 岁;基础内分泌水平正常;身体健康,无酗酒、吸毒等不良嗜好;超声提示双卵巢、子宫正常,排除不适合本周移植者。本研究将入选患者根据移植周期不同分为两组,新鲜单囊胚移植周期组(A组)693例,冻融单囊胚移植周期组(B组)208例。将两组中满足临床妊娠条件(排除晚期流产者,包括早产和足月分娩)的患者根据是否发生早期流产分为早期流产组 69 例和活产组 483 例。

2. 研究方法

(1)新鲜周期:促排卵方案采用卵泡期超长方案或微刺激方案。当有 2~3 个卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$,于当晚 9~10 时肌内注射绒毛膜促性腺激素(hCG)4000~10000IU 扳机。扳机后 36~38h,在阴道超声引导下经阴道取卵。获取的卵母细胞常规行 IVF/ICSI 受精操作及胚胎培养。采用 Gardner 囊胚分级法进行分级^[5]:以数字 1~6 对囊胚的扩张度和孵化状态进行评分,以字母 A、B、C 对内细胞团(inner cell mass, ICM)和滋养外胚层细胞(trophectoderm, TE)进行评分。优质囊胚的标准定义为 3 期及 3 期以上、ICM 及 TE 细胞均为 B 级及以上者;可利用胚胎定义为 3 期以上、ICM 和 TE 评分不同时为 C 者。取卵后第 5 天选取 1 枚优质囊胚进行移植,如本周期内无优质囊胚者,则选取 1 枚可利用囊胚进行移植。移植后黄体支持方案为:自取卵日起,地屈孕酮片(商品名:达芙通,剂量:10 毫克/片),每次 20mg,每日 2 次口服;黄体酮胶胶囊(商品名:安琪坦,剂量 0.1 克/片),每次 0.2g,每日 2 次口服或阴道给药。

(2)囊胚玻璃化冷冻及解冻:促排卵方案采用不适合新鲜胚胎移植的方案,如黄体期促排卵方案或高孕酮状态下促排卵方案等,或者行卵泡期超长方案或微刺激方案促排卵后,因预防卵巢过度刺激综合征取消新鲜周期移植。扳机、取卵及囊胚分级同新鲜周

期组。胚胎玻璃化冻融采用日本 KITAZATO 公司的冷冻液和解冻液试剂盒,并按试剂盒说明书中的方法进行。

(3)冻融周期:采用激素替代周期或者长效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a)降调节联合激素替代方案准备内膜。激素替代周期指在月经周期第 2~5 天起口服雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片(商品名称:芬吗通)中的雌二醇片早晚各 1 片(含雌二醇 2 毫克/片),每隔 3~5 天予 B 超监测内膜厚度,根据内膜厚度调整雌二醇片的用量。当子宫内膜厚度 $\geq 8\text{mm}$ 且孕酮水平 $< 1.5\text{ng/ml}$ 时,加用孕激素转化内膜,即口服地屈孕酮片(商品名:达芙通,剂量:10 毫克/片)早晚各 1 片、雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片(商品名称:芬吗通)中的雌二醇地屈孕酮片早晚各 1 片(含雌二醇 2 毫克/片,地屈孕酮片 10 毫克/片)以及黄体酮胶囊(商品名:安琪坦,剂量 0.1 克/片),早晚各 2 片口服或阴道给药。GnRH-a 降调节联合激素替代周期指在卵泡早期或黄体中期全量肌肉注射注射用曲普瑞林(商品名称:达必佳,3.75 毫克/支)进行垂体降调节。注射后的 4 周则采用激素替代递方案准备子宫内膜。两种方案均于转化日后 5 天移植 1 枚优质囊胚,如本周期内无优质囊胚,则选取 1 枚可利用囊胚进行移植。移植后黄体支持方案同转化日后用药。

(4)随访:胚胎移植后 2 周,测血清 hCG 水平以确定是否妊娠。胚胎移植后 4 周,阴道超声检查发现宫内有孕囊者为临床妊娠;血 hCG $\geq 15\text{mIU/ml}$ 或者尿妊娠试验阳性,但超声检查未见孕囊者为生化妊娠;发生在妊娠 12 周前的流产为早期流产,而发生在 12 周或之后者为晚期流产。妊娠满 28 周至不足 37 周间分娩者为早产。出生体重 $< 2500\text{g}$ 的婴儿,称为低出生体重儿,出生体重 $\geq 4000\text{g}$ 的婴儿,称为巨大儿。

3. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析,符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,而非正态分布则用中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示。采用独立 t 检验和 Mann-Whitney U 检验分析单变量分析中各组之间连续变量的差异, χ^2 检验和 Fisher 精确检验用于分类变量。根据单变量分析的结果进行多因素 Logistic 回归分析,计算自变量的优势比(OR)和 95% 置信区间(CI),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基本情况及实验室结局比较:B 组的

获卵数明显多于 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者基本情况及实验室结局比较
[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	A 组	B 组	<i>P</i>
周期数(个)	693	208	
平均年龄(岁)	29.48 ± 3.02	29.24 ± 3.09	0.313
不孕年限(年)	3.17 ± 2.52	3.28 ± 1.61	0.535
BMI(kg/m ²)	21.75 ± 3.09	21.36 ± 3.38	0.114
不孕类型			0.976
原发性不孕	344(49.64)	103(49.52)	
继发性不孕	349(50.36)	105(50.48)	
不孕原因			0.580
输卵管因素	324(46.75)	88(42.31)	
多囊卵巢综合征	51(7.36)	21(10.10)	
不明原因	87(12.55)	24(11.54)	
子宫内膜异位症	32(4.62)	5(2.40)	
配偶因素	114(16.45)	39(18.75)	
多方因素 [#]	85(12.27)	31(14.90)	
受精方式			0.095
IVF	563(81.24)	158(75.96)	
ICSI	130(18.76)	50(24.04)	
基础内分泌			
LH(IU/L)	5.25 ± 2.47	5.62 ± 2.71	0.059
FSH(IU/L)	7.24 ± 2.04	7.04 ± 2.15	0.228
E ₂ (pg/ml)	44.97 ± 12.31	46.12 ± 11.65	0.234
P(ng/ml)	0.57 ± 0.45	0.58 ± 0.23	0.698
PRLa(mIU/L)	10.65(8.71,14.15)	10.58(8.57,15.27)	0.109
获卵数*(个)	13(10,16)	17(10,22)	0.001
优质囊胚比	612(88.31)	185(88.94)	0.803
中重度 OHSS 发生率	3(0.43)	0(0)	0.209

[#]. 多方因素指包含两种及两种以上的不孕因素;*. 方差不齐

2. 两组患者妊娠结局比较;B 组的早期流产率明显高于 A 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。

3. 早期流产组和活产组单因素比较;两组在配偶年龄、高血压、糖尿病等慢性疾病史、冻融胚胎移植、既往流产次数、早期自然流产史等方面比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 3。

4. 早期流产危险因素的多因素 Logistic 回归:以是否发生早期流产作为因变量,将单因素分析中有意义的变量进一步行多因素 Logistic 回归分析,得出配偶年龄、冻融胚胎移植是早期流产发生的独立危险因素 ($P < 0.05$),详见表 4。

讨 论

新鲜胚胎移植及冻融胚胎移植是目前体外胚胎移植的两种方式,分别受到不同因素的影响。在新鲜胚胎移植周期,COH 过程影响机体激素分泌,高雌激素微环境可能导致子宫内膜成熟度提前、影响子宫内

表 2 两组患者妊娠结局比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	A 组	B 组	<i>P</i>
hCG 阳性率	480(69.26)	146(70.19)	0.799
临床妊娠率	424(61.18)	128(61.54)	0.927
胚胎种植率	427(61.62)	128(61.54)	0.984
生化妊娠率	53(7.65)	18(8.65)	0.637
早期流产率	42(9.90)	27(21.09)	0.001
异位妊娠率	3(0.43)	0(0)	0.342
晚期流产率	17(4.01)	4(3.13)	0.647
多胎妊娠率	12(2.83)	2(1.56)	0.424
早产率	23(5.42)	5(3.90)	0.493
活产率	52(365)	97(46.63)	0.127
婴儿出生体重(g)	3263.92 ± 571.58	3332.33 ± 518.38	0.281
婴儿出生胎龄(周)*	39.43(38.57,40.14)	39.71(38.86,40.43)	0.826
巨大儿占比	29(7.75)	7(7.07)	0.82
低出生体重儿	28(7.49)	5(5.05)	0.398
新生儿病死率	1(0.27)	1(1.01)	0.375
性别构成比			0.455
男孩	192(51.34)	55(55.56)	
女孩	182(48.66)	44(44.44)	
新生儿畸形比	8(2.14)	2(2.02)	0.942
产科并发症			
妊娠期高血压	6(1.42)	4(3.13)	0.204
子痫	1(0.24)	0(0)	0.583
妊娠期糖尿病	27(6.37)	5(3.90)	0.296

*. 方差不齐

表 3 两组早期流产因素比较[$n(\%)$]

项目	早期流产组 (<i>n</i> = 69)	活产组 (<i>n</i> = 462)	<i>P</i>
女方年龄(岁)			0.992
<25	6(8.70)	40(8.66)	
25 ~ 35	63(91.30)	422(91.34)	
配偶年龄(岁)			0.001
<35	44(63.77)	400(86.58)	
≥35	25(36.23)	62(13.42)	
不孕年限(年)			0.394
<3	27(39.13)	206(44.59)	
≥3	42(60.87)	256(55.41)	
BMI(kg/m ²)			0.382
<18.5	10(14.49)	63(13.64)	
18.5 ≤ BMI < 24	41(59.42)	298(64.50)	
24 ≤ BMI < 28	16(23.19)	74(16.02)	
≥28	2(2.90)	27(5.84)	
女方职业			0.133
无业	14(20.29)	153(33.12)	
工人	10(14.49)	42(9.09)	
个体	16(23.19)	68(14.72)	
职员	21(30.43)	153(33.12)	
公务员	1(1.45)	8(1.73)	
教师	6(8.70)	23(4.98)	
医护人员	1(1.45)	15(3.24)	

续表 3			
项目	早期流产组 (<i>n</i> = 69)	活产组 (<i>n</i> = 462)	<i>P</i>
女方文化程度			0. 851
高中及以下	41 (59. 42)	269 (58. 23)	
大专及以上	28 (40. 58)	193 (41. 77)	
多囊卵巢综合征			0. 365
是	17 (24. 63)	92 (19. 91)	
否	52 (75. 37)	370 (80. 09)	
子宫内膜异位症			0. 538
是	5 (7. 24)	25 (5. 41)	
否	64 (92. 76)	437 (94. 59)	
高血压、糖尿病等疾病史			0. 027
是	2 (2. 90)	2 (0. 43)	
否	67 (97. 10)	460 (99. 57)	
甲状腺功能异常			0. 218
是	2 (2. 90)	5 (1. 08)	
否	67 (97. 10)	457 (98. 92)	
生殖道感染			0. 919
是	1 (1. 45)	6 (1. 30)	
否	68 (98. 55)	456 (98. 70)	
重度畸形精子症			0. 798
是	38 (55. 07)	262 (56. 71)	
否	31 (44. 93)	200 (43. 29)	
高 DNA 精子损伤症			0. 900
是	13 (18. 84)	90 (19. 48)	
否	56 (81. 16)	372 (80. 52)	
重度弱精子症			0. 073
是	8 (11. 59)	27 (5. 84)	
否	61 (88. 41)	435 (94. 16)	
重度少精子症			0. 271
是	0 (0)	8 (1. 73)	
否	69 (100. 00)	454 (98. 27)	
供精			0. 487
是	3 (4. 35)	13 (2. 81)	
否	66 (95. 65)	449 (97. 19)	
冻融胚胎移植			0. 001
是	27 (39. 13)	97 (21. 00)	
否	42 (60. 87)	365 (79. 00)	
移植优质囊胚			0. 761
是	61 (88. 41)	414 (89. 61)	
否	8 (11. 59)	48 (10. 39)	
ICSI 操作			0. 204
是	19 (27. 54)	96 (20. 78)	
否	50 (72. 46)	366 (79. 22)	
发生中、重度 OHSS			0. 502
是	0 (0)	3 (0. 65)	
否	69 (100. 00)	459 (99. 35)	
双胎妊娠			0. 884
是	2 (2. 90)	12 (2. 60)	
否	67 (97. 10)	450 (97. 40)	
孕次 (次)			0. 128
0	29 (42. 03)	248 (53. 68)	
1 ~ 2	30 (43. 48)	173 (37. 45)	
≥ 3	10 (14. 49)	41 (8. 87)	

续表 3			
项目	早期流产组 (<i>n</i> = 69)	活产组 (<i>n</i> = 462)	<i>P</i>
产次 (次)			0. 342
≤ 1	69 (100. 00)	456 (98. 70)	
> 1	0 (0)	6 (1. 30)	
既往流产次数 (次)			0. 009
0 ~ 2	59 (85. 50)	435 (94. 16)	
≥ 3	10 (14. 50)	27 (5. 84)	
早期自然流产史			0. 045
是	15 (21. 74)	59 (12. 77)	
否	54 (78. 26)	403 (87. 23)	

表 4 早期流产危险因素 Logistic 回归分析						
危险因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95 CI
配偶年龄	0. 131	0. 032	16. 769	0. 000	1. 140	1. 071 ~ 1. 214
冻融胚胎移植	0. 983	0. 280	12. 344	0. 000	2. 672	1. 544 ~ 4. 623

膜容受性、影响胎盘形成及血供等,从而导致不良的围产期及新生儿结局^[6,7]。而冻融胚胎移植周期虽然可避免大量促性腺激素的刺激,提供的宫腔环境更适合生理状态,但胚胎冷冻可能导致胚胎卵裂球损伤,对母婴结局的影响仍存争议^[8]。

Ishihara 等^[9]研究发现,与新鲜单囊胚移植比较,冻融单囊胚移植可获得与其相似的妊娠结局,且不增加流产率的发生。而 Wei 等^[10]则认为冻融单囊胚移植的种植率、单胎活产率、总活产率及生化妊娠率显著高于新鲜单囊胚移植,差异有统计学意义 ($P < 0. 05$),而流产率前者则低于后者,但差异无统计学意义 ($P > 0. 05$)。本研究中入选患者的年龄不超过 35 岁,基础内分泌水平功能正常者,均为首次取卵及移植,可有效避免高龄、卵巢功能减退以及反复种植失败的患者可能对研究结果造成的不利影响。研究结果显示,新鲜单囊胚移植组与冻融单囊胚移植组同样能获得满意的妊娠结局,且两组在生化妊娠及晚期流产等不良妊娠情况比较,差异无统计学意义。但需要注意的是,冻融单囊胚移植组早期流产率明显高于新鲜单囊胚移植组,差异有统计学意义 ($P < 0. 05$)。

本研究对早期自然流产进行的单因素分析结果显示,包括冻融胚胎移植在内的 5 个方面比较,差异有统计学意义 ($P < 0. 05$),进一步将其进行多因素 Logistic 回归分析,提示冻融周期移植是早期流产的独立危险因素。究其原因,可能是早期流产一般与胚胎质量相关,冻融胚胎经过冷冻、解冻过程可不同程度降低胚胎自身活性。有研究发现,玻璃化冷冻组胚胎染色体异常的发生率显著高于新鲜胚胎移植组^[11]。Ma 等^[12]研究发现,冻融胚胎移植并非能够

逆转新鲜胚胎移植对胚胎基因甲基化造成的影响,而是会对胚胎造成新的甲基化紊乱。Hiura 等^[13]对冻融胚胎移植、新鲜胚胎移植及自然妊娠后获得足月单胎分娩的人胎盘进行了微阵列基因芯片分析,同样得出低温冷冻会对胚胎的表观遗传产生影响。研究提示,虽然胚胎冷冻技术也在不断进步和改善,但胚胎冷冻无疑增加了对胚胎的人为干预,容易对胚胎造成不良影响,从而可能导致早期流产。此外,冻融移植周期子宫内膜准备方案可能与早期流产相关,有研究显示似乎激素替代周期方案更易导致流产,原因在于该方案相较于自然周期, E_2 水平更高,而血清高水平的 E_2 通过调节子宫内膜基因的表达影响子宫内膜的容受性进而影响妊娠结局^[14]。因此,未来仍需更多的研究来评估胚胎冷冻技术及子宫内膜准备方案对胚胎基因表达调控、子代健康的近、远期安全性的影响,使研究能够更好地使用胚胎冷冻保存技术为人类的健康服务。

有报道显示,冻融移植周期新生儿畸形率更高^[15]。但也有研究发现冻融胚胎移植未明显增加单胎子代畸形的风险^[16]。本研究中暂未发现两组在新生儿畸形率及病死率方面比较,差异有统计学意义。对于新生儿子代体重的影响,一项 Meta 分析同样显示冻融胚胎移植巨大儿、大于胎龄儿发生率高于新鲜胚胎移植组,而早产、低体重儿、小于胎龄儿发生率则低于后者^[17]。冻融胚胎移植子代与新鲜胚胎移植子代体重比较,差异有统计学意义,有研究认为这可能与冻融胚胎的表观遗传学改变及新鲜胚胎移植时母体高激素血症有关^[18]。但在本研究中,新鲜单囊胚移植组与冻融单囊胚移植组出生新生儿在出生体重、新生儿性别比、巨大儿、低体重儿发生率等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。可能是因为在促排卵周期,对于卵巢高反应者或具有 OHSS 高危因素的患者,本中心的做法是尽可能建议其放弃新鲜胚胎移植,考虑行全胚冷冻,从而进一步减少新鲜胚胎移植中母体高激素血症对产科结局的影响。另外,单囊胚移植也大大减少了多胎妊娠的发生,从而进一步减少了早产儿、低出生体重儿等不良产科结局的发生。这些推断为解释冻融单囊胚移植与新鲜单囊胚移植子代未发现差异有统计学意义提供了新思路,但仍需进一步深入研究。

2018 年,中华医学会生殖医学分会关于胚胎移植数目的中国专家共识已提出建议选择选择性单胚胎移植,鉴于良好的囊胚培养技术,中国推行单囊胚移植

的时机已成熟。在年轻患者(≤ 35 岁)中,与新鲜单囊胚移植比较,冻融单囊胚移植可以获得同样满意的妊娠结局,且未增加新生儿不良出生结局的风险。对于获卵数较多、卵巢高反应、具有 OHSS 高危因素或输卵管因素性不孕、既往有宫外孕史等异位妊娠高风险人群而言,行冻融单囊胚移植可作为一种优先考虑的临床移植策略,值得临床推广,但需要警惕的是,冻融胚胎移植使早期流产发生风险增加,需要进一步寻找原因和对策解决。

参考文献

- 1 Gardner DK, Vella P, Lane M, *et al.* Culture and transfer of human blastocysts implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfer[J]. *Fertil Steril*, 1998, 69(1): 84–88
- 2 Jones GM, Trounson AO, Gardner DK, *et al.* Evolution of a culture protocol for successful blastocyst development and pregnancy[J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(1): 169–177
- 3 Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, *et al.* Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 30(6): CD002118
- 4 谢妍, 杨冬宇, 陈旭龙, 等. 选择性单囊胚移植在小于 40 岁患者新鲜移植中的应用[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(2): 140–145
- 5 Gardner DK, Lane M, Stevens J, *et al.* Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. *Fertil Steril*, 2000, 73: 1155–1158
- 6 Kansal Kalra S, Ratcliffe SJ, Milman J, *et al.* Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 548–553
- 7 Pereira N, Elias RT, Christos PJ, *et al.* Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer[J]. *Human Reprod*, 2017, 32(7): 1410–1417
- 8 Barnhart KT. Introduction: are we ready to eliminate the transfer of fresh embryos in in vitro fertilization? [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(1): 1–2
- 9 Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6): 1966–1969
- 10 Wei DM, Liu JY, Sun Y, *et al.* Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393: 1310–1318
- 11 Jenkins EC, Ye L, Silverman WP. Does the cryogenic freezing process cause shorter telomeres? [J]. *Cryobiology*, 2012, 65: 72–73
- 12 Ma Y, Ma Y, Wen L, *et al.* Changes in DNA methylation and imprinting disorders in E9.5 mouse fetuses and placentas derived from vitrified eight-cell embryos[J]. *Mol Reprod Dev*, 2019, 86: 404–415

(下转第 126 页)

参考文献

- 1 Li HX, Gao L, Yuan Y. Advance in the understanding of vasovagal syncope in children and adolescents[J]. World J Pediatr, 2021, 17(1): 58 – 62
 - 2 Wang C, Li Y, Liao Y, *et al.* 2018 Chinese Pediatric Cardiology Society (CPCS) guideline for diagnosis and treatment of syncope in children and adolescents[J]. Sci Bull, 2018, 63(23): 1558 – 1564
 - 3 Garcia A, Marquez MF, Fierro EF, *et al.* Cardioinhibitory syncope: from pathophysiology to treatment – should we think on cardioneuroablation? [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2020, 59(2): 441 – 461
 - 4 Aebi MR, Bourdillon N, Meziane HB, *et al.* Cardiovascular and cerebral responses during a vasovagal reaction without syncope[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1315
 - 5 Koca S, Paç FA, Ece I, *et al.* Cardiac nodal and cardiac autonomic functions in children with vasovagal syncope [J]. Turk J Pediatr, 2016, 58(5): 498 – 502
 - 6 廖莹, 杜军保, 王成, 等. 儿童晕厥诊断指南(2016年修订版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 4: 246 – 250
 - 7 Gourishankar A, Belton MD, Hashmi SS, *et al.* Demographic and clinical features of pediatric patients with orthostatic intolerance and an abnormal head – up tilt table test; a retrospective descriptive study [J]. Pediatr Neonatol, 2020, 61(1): 68 – 74
 - 8 Santini L, Pappalardo A, Schirripa V, *et al.* Oversensing of an unexpected atrial flutter. A new tool to improve detection of supraventricular arrhythmias in subcutaneous implantable cardioverter – defibrillators[J]. Heart rhythm Case Rep, 2017, 3(6): 286 – 288
 - 9 Kossakowski R, Schlicker E, Toczek M, *et al.* Cannabidiol affects the Bezold – Jarisch reflex via TRPV1 and 5 – HT3 receptors and has peripheral sympathomimetic effects in spontaneously hypertensive and normotensive rats[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 500
 - 10 McNamara C, Mironova I, Lehman E, *et al.* Predictors of intrathoracic injury after blunt torso trauma in children presenting to an emergency department as trauma activations[J]. J Emerg Med, 2017, 52(6): 793 – 800
 - 11 Stewart JM, Medow MS, Sutton R, *et al.* Mechanisms of vasovagal syncope in the young: reduced systemic vascular resistance versus reduced cardiac output [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(1): e004417
 - 12 Quinn O, Jardine D, Florkowski C, *et al.* Troponin release after exertional vasovagal syncope [J]. Intern Med J, 2019, 49(8): 1040 – 1043
 - 13 He L, Wang L, Li L, *et al.* A single – center randomized controlled trial observing the safety and efficacy of modified step – up graded Valsalva manoeuvre in patients with vasovagal syncope[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0191880
 - 14 王成, 蔡虹. 其他自主神经功能检查对不明原因晕厥儿童的定量诊断和危险评估[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(1): 3 – 8
 - 15 Brisinda D, Brocca L, Sorbo AR, *et al.* Psychophysiological evaluation of patients with transient consciousness loss of uncertain origin [J]. Kardiol Pol, 2018, 76(3): 566 – 573
 - 16 Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, *et al.* 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society[J]. Heart Rhythm, 2017, 14(8): e155 – e217
 - 17 Sanatani S, Chau V, Fournier A, *et al.* Canadian cardiovascular society and canadian pediatric cardiology association position statement on the approach to syncope in the pediatric patient[J]. Can J Cardiol, 2017, 33(2): 189 – 198
 - 18 Jensen JL, Ohshimo S, Cassan P, *et al.* Immediate interventions for presyncope of vasovagal or orthostatic origin: a systematic review[J]. Prehosp Emerg Care, 2020, 24(1): 64 – 76
 - 19 Zhang Z, Jiang X, Han L, *et al.* Differential diagnostic models between vasovagal syncope and psychogenic pseudosyncope in children [J]. Front Neurol, 2020, 10: 1392
- (收稿日期: 2021 – 10 – 19)
(修回日期: 2021 – 11 – 19)
-
- (上接第 103 页)
- 13 Hiura H, Hattori H, Kobayashi N, *et al.* Genome – wide microRNA expression profiling in placenta from frozen thawed blastocyst transfer[J/OL]. Clin Epigenetics, 2017, 9: 79
 - 14 Altmäe S, Tamm – Rosenstein K, Esteban FJ, *et al.* Endometrial transcriptome analysis indicates superiority of natural over artificial cycles in recurrent implantation failure patients undergoing frozen embryos transfer[J]. Reprod BioMed Online, 2016, 32(6): 597 – 613
 - 15 Belda F, Henriët S, Van den Abbeel E, *et al.* Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF [J]. Human Reprod, 2008, 23(10): 2227 – 2238
 - 16 Shi W, Xue X, Zhang S, *et al.* Perinatal and neonatal outcomes of 494 babies delivered from 972 vitrified embryo transfers[J]. Fertil Steril, 2012, 97(6): 1338 – 1342
 - 17 Mageshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer; an analysis of 112432 singleton pregnancies recorded in the human fertilisation and embryology authority anonymized dataset[J]. Fertil Steril, 2016, 106: 1703 – 1708
 - 18 Hu XL, Feng C, Lin XH, *et al.* High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small – for – gestational – age birth [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99: 2217 – 2224
- (收稿日期: 2021 – 10 – 13)
(修回日期: 2021 – 11 – 12)