

体外受精 - 胚胎移植后妊娠早产的相关因素分析

蔡 坚, 黄顺英, 钟依平, 陈敏玲, 徐丽南
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】探讨体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET)术后妊娠早产的相关因素。【方法】回顾性分析我院 1992 年 1 月至 2001 年 12 月的 221 例 IVF-ET 术后妊娠妇女的临床资料, 根据分娩孕周分为早产组和足月分娩组, 用 Logistic regression 分析与早产有关的因素。【结果】优势比(OR)大于 1 的相关因素有: 宫内感染(OR = 42.334)、双胎妊娠(OR = 20.536)、妊娠期糖耐量异常(OR = 3.823)、胎膜早破(OR = 2.284)、中重度妊高征(OR = 1.664)、盆腔粘连(OR = 1.367)。【结论】感染和双胎妊娠是导致 IVF-ET 术后妊娠早产的最主要因素。

关键词: 体外受精; 胚胎移植; 早产

中图分类号: R71

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)02-150-03

The Risk Factors of The Preterm Delivery After *In Vitro* Fertility

CAI Jian, HUANG Shun-ying, ZHONG Yi-ping, CHEN Min-ling, XU Li-nan

(Department of Obstetrics and Gynecology, The first Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510080, China)

Abstract 【Objective】To investigate the risk factors of preterm delivery after IVF-ET. 【Methods】Retrospectively analyzed 221 cases of pregnancies after IVF-ET. Logistic regression was used to analyze the factors associated with preterm delivery. 【Results】Factors which $OR > 1$ are: intrauterine infection ($OR = 42.334$), twin pregnancies ($OR = 20.536$), Impaired glucose tolerance ($OR = 3.823$), premature rupture of membrane ($OR = 2.284$), moderate and severe pregnancy induced hypertension syndrome ($OR = 1.664$), pelvic adhesion ($OR = 1.367$). 【Conclusion】Infections and twin pregnancies play the major role in the etiology of preterm delivery after IVF-ET.

Key words: *in vitro* fertilization; assisted reproduction technology; preterm delivery

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(2):150-152]

目前研究表明体外受精 - 胚胎移植(IVF-ET)术后妊娠最常见的并发症是早产, 其发生率明显高于自然受孕者, 直接影响到围产儿的预后^[1-3]。本研究回顾性分析本院 221 例 IVF-ET 术后妊娠, 分析早产相关因素, 指导临床预防。

1 资料与方法

1.1 病例来源

1992 年 1 月至 2001 年 12 月在我院生殖医学中心行体外受精 - 胚胎移植术后妊娠并于本院产前保健和分娩的妇女 221 例, 孕妇年龄 23 ~ 45 (32.3 ± 4.0) 岁, 其中单胎妊娠 104 例, 孕妇年龄

24 ~ 45 (33.1 ± 4.0) 岁, 双胎妊娠 117 例, 孕妇年龄 23 ~ 42 (31.5 ± 4.0) 岁。按分娩孕周分为早产组和足月分娩组。早产相关因素分析包括流产史、分娩史、盆腔粘连、男性不育、子宫内膜异位症、性激素异常、异位妊娠史、胎膜早破、中度及重度妊高征、妊娠期糖耐量异常、前置胎盘、宫内感染、双胎妊娠。

1.2 统计学处理

单、双胎早产比率比较采用 χ^2 检验, 产妇年龄、产前住院日、分娩孕周及新生儿体质量比较采用 t 检验。早产相关因素分析采用 Logistic 回归分析, 量化值 1 代表该因素存在, 0 代表该因素不存在。

收稿日期: 2003-08-20

作者简介: 蔡 坚(1970 -), 女, 广东丰顺人, 硕士, 讲师, 主治医师。

2 结 果

2.1 一般情况

221 例 IVF-ET 术后妊娠中早产 107 例, 占

48.4%, 早产组孕妇年龄为(31.9 ± 4.1)岁, 足月分娩组孕妇年龄为(32.6 ± 3.9)岁, 两组年龄行 *t* 检验, *P* = 0.217。单、双胎妊娠产妇年龄、早产比率、产前住院日、分娩孕周及分布、新生儿出生体质量比较见表 1。

表 1 IVF-ET 术后单胎及双胎妊娠比较
Table 1 Singleton and twin pregnancy after IVF-ET

	Singleton pregnancy(<i>n</i> = 104)	Twin pregnancy(<i>n</i> = 117)	<i>P</i>
Parturient age(year)	33.1 ± 4.0	31.5 ± 4.0	0.004(<i>t</i> = 2.914)
Premature(<i>n</i> , %)	19(18.3%)	88(75.2%)	0.000($\chi^2 = 71.487$)
1992.01.01 ~ 1998.12.31	8(23.5%)	30(75.0%)	
1999.01.01 ~ 2001.12.31	11(15.7%)	58(75.3%)	
The prenatal period stay in the hospital (day)	10.3 ± 17.0	23.8 ± 21.5	0.000(<i>t</i> = 4.500)
Duration of pregnancy(week)	37.4 ± 2.1	35.2 ± 2.0	0.000(<i>t</i> = 8.024)
Delivery time(<i>n</i> , %)			
28 ~ 32 ⁺⁶ week	5(4.8%)	13(11.1%)	
33 ~ 36 ⁺⁶ week	14(13.5%)	75(64.1%)	
≥37 week	85(81.7%)	29(24.8%)	
Birth weight(g)	3 070 ± 511	2 280 ± 550	0.000(<i>t</i> = 13.479)

2.2 早产相关因素分析

Regression 分析 结果见表 2。

本研究对早产可能的相关因素进行 Logistic

表 2 IVF-ET 术后妊娠早产相关因素的 Logistic 多因素回归分析

Table 2 Logistic regression about the risk factors of the preterm delivery after IVF-ET

Risk factors	OR	95% CI	<i>P</i>
Abortion	0.768	0.364 ~ 1.620	0.489
Delivery	0.784	0.188 ~ 3.274	0.738
Pelvic adhesion	1.367	0.516 ~ 3.624	0.530
Male infertility	0.882	0.311 ~ 2.499	0.813
Endometriosis	0.841	0.271 ~ 2.610	0.764
Sex hormone abnormality	0.667	0.170 ~ 2.614	0.561
Ectopic pregnancy	0.445	0.145 ~ 1.364	0.157
Premature rupture of membrane	2.284	0.894 ~ 5.832	0.084
Moderate and severe PIH	1.664	0.470 ~ 5.897	0.430
Impaired glucose tolerance	3.823	1.526 ~ 9.577	0.004
Placenta praevia	0.940	0.242 ~ 3.650	0.929
Intrauterine infection	42.334	4.198 ~ 426.955	0.001
Twin pregnancy	20.536	8.000 ~ 52.716	0.000

IVF-ET 妊娠早产的相关因素包括盆腔粘连、胎膜早破、中度及重度妊高征、妊娠期糖耐量异常、宫内感染和双胎, 其中双胎妊娠、宫内感染和妊娠期糖耐量异常是显著相关因素。剔除经检验无统计学意义的因素后, 显著相关因素分析见表 3。

表 3 IVF-ET 妊娠早产的显著相关因素

Table 3 Significant risk factors of the preterm delivery after IVF-ET

Risk factors	OR	95% CI	<i>P</i>
Impaired glucose tolerance	3.764	1.556 ~ 9.107	0.003
Intrauterine infection	52.578	5.592 ~ 494.326	0.001
Twin pregnancy	22.768	10.277 ~ 50.442	0.000

3 讨 论

3.1 IVF-ET 与早产

IVF-ET 是一项近代助孕新技术,随着 IVF-ET 技术日趋广泛的应用和随之增多的临床妊娠,其较高的围生期并发症发生率越来越受到关注,国内、外报道 IVF-ET 妊娠的围生期主要并发症是早产和围产儿病率^[1-3]。1992 年 1 月至 2001 年 12 月 IVF-ET 术后妊娠在我院分娩的产妇 221 例,其中早产 107 例,占 48.4%,与我院同期自然妊娠的早产率 6.95% 相比,有显著的升高,而早产与新生儿病率及死亡率有着密切的关系,因此防治早产是获得 IVF 妊娠良好结局的关键问题之一。

3.2 双胎妊娠与早产

本研究结果显示,IVF-ET 双胎妊娠平均分娩孕周较单胎妊娠少 2 周,双胎妊娠早产率 75.2%,与单胎妊娠 18.3% 的早产率相比较有明显升高,而双胎妊娠的新生儿体质量比单胎妊娠减轻 720 g,有统计学意义。可见双胎妊娠是导致 IVF-ET 妊娠早产和低出生体重儿的主要原因。虽然目前许多研究指出,纠正孕妇年龄后,IVF-ET 双胎妊娠的围生期结局与自然妊娠双胎相比没有显著差异^[2,4],但是由于 IVF-ET 双胎妊娠发生率显著高于自然双胎妊娠的发生率,在本研究中早产比率为 53.4%,而同期本院分娩的自然妊娠的双胎仅占分娩总数的 1.3%,因此,IVF-ET 妊娠中由于双胎妊娠而致早产及不良的围产儿结局远较自然妊娠多得多。既往的研究已表明,多胎妊娠使 IVF-ET 妊娠不良结局增加,从而提出辅助生殖技术中要谨慎使用超排卵技术,其次,要控制胚胎移植数目,要通过提高胚胎质量和子宫内膜的接受性,提高胚胎的植入率,从而降低多胎妊娠的发生,一旦发生多胎妊娠(胎数 ≥ 3),选择性减胎术可作为一种补救措施^[5]。但是由于胚胎移植数与 IVF-ET 妊娠率有密切的关系,为了保证一定的临床妊娠率,目前移植胚胎数都超过 1 个,双胎妊娠仍然难以避免,由此带来如较长的住院时间、过多的药物干扰等一系列的医疗问题和相应的经济负担。而选择性减胎术后有 6%~22% 不等的流产率^[5],因此,多胎妊娠减胎术后保留的胚胎数量和双胎妊娠是否减胎以改善围产儿结局,是一个值得探讨的问题。

3.3 感染与早产

感染与早产有关是目前许多研究的共识。本研

究结果显示宫内感染是引起 IVF-ET 妊娠早产的主要因素之一。虽然 Liver sedge^[6] 等研究一组接受 IVF-ET 治疗的病人,发现细菌性阴道炎并不影响胚胎种植率,但我院 1999 年开始对准备接受 IVF-ET 治疗的妇女进行生殖道炎症的筛查和治疗后,IVF 单胎妊娠的早产率由 1999 年前的 23.5% 下降到 1999 年后的 15.7%,说明包括细菌性阴道炎在内的生殖道感染与 IVF 妊娠的预后有关。但有文献报道,对症状性的细菌性阴道炎的孕妇,治疗并不能减少早产的发生和改变围生期结局^[7]。因此,有必要在 IVF-ET 术前常规进行阴道炎症筛查,对结果异常者治疗后再行 IVF-ET。本文结果还显示,因盆腔粘连或输卵管阻塞行 IVF-ET 者,早产发生率也增高($OR = 1.367$),对这一类不孕妇女,IVF-ET 术前行腹腔镜检查,了解盆腔炎症情况,去除炎症病灶、松解盆腔粘连,不仅可以减少 IVF-ET 术后异位妊娠的发生,还有助于预防早产。此外,IVF-ET 过程及减胎手术操作也是造成宫内感染的原因。由于感染与早产的密切关系,在 IVF 妊娠先兆早产的治疗方面,我们的体会是,要及时使用抗菌素,并行宫颈、阴道分泌物细菌培养和药敏试验,以选择敏感的抗菌药物,用药过程监测 C-反应蛋白等感染因子,以了解治疗的效果和确定合适的停药时间。

3.4 妊娠期糖耐量异常与早产

妊娠期糖耐量异常是本研究显示的与 IVF-ET 妊娠早产有着密切关系的另一因素。IVF 孕妇年龄相对较大,IVF-ET 过程应用促排卵药引起内分泌改变,且由于 IVF 妊娠的早产率高,部分患者甚至需长时间安胎治疗,目前常用的宫缩抑制剂 β_2 -受体激动剂以及促胎肺成熟的药物地塞米松都有升高血糖的副作用,使得 IVF-ET 妊娠的妊娠期糖代谢异常的发生率增高,血糖不易控制。因此,对于 IVF-ET 妊娠妇女产前检查时要注意血糖有无异常,要掌握宫缩抑制剂和地塞米松的应用指征并合理使用,调节好血糖,提前入院待产,促胎肺成熟方面,对于血糖控制不良或糖尿病的孕妇,建议行 B 超下穿刺羊膜腔内给药,减轻糖皮质激素对母亲血糖的影响。

综上所述,IVF-ET 早产的相关因素是多方面的,不仅存在于 IVF 和其后妊娠的整个过程,与孕前的生殖道感染也有密切关系,只有通过生殖医学工作者和临床妇产科医师的共同协作,才能更好的造福不孕不育患者。

(下转第 156 页 to page 156)

COX-2 表达明显增加 5 年生存率为 66% , 表达没有增加的患者为 88%。本组研究也发现, COX-2 低表达的肺癌患者术后生存期明显比高表达的患者长。

iNOS 表达与一些恶性肿瘤的恶性程度密切相关, 肿瘤细胞 iNOS 产生的一氧化氮可以促进肿瘤微血管的形成, 并使肿瘤血管处于最大的舒张状态^[9]。本组实验发现, 肺癌分化越差, iNOS 表达阳性率越高, 提示 iNOS 表达与肺癌的恶性程度有一定关系。

在人的 Barrett's 食管中, COX-2 和 iNOS 无论是 mRNA 还是蛋白质均呈高表达, 两者是化生型和不典型增生型 Barrett's 病变癌变危险性的有价值的生物标记^[10]。动物实验发现, COX-2、iNOS 在伴有炎症的肺鳞癌发生早期的癌前病变阶段组织中的表达即有上调, 炎症程度不同的组织中表达有一定差异; 随着癌变的进展, COX-2、iNOS 表达进一步上调, 在没有明显炎症的侵袭癌、转移癌组织中逐步加强表达, 提示 COX-2、iNOS 表达虽与肺的炎症有关, 但在肺癌的发生发展中不同于炎症过程中的一过性表达, 不仅仅是炎症的伴随产物, 而是促进和保持细胞恶性转化的重要因素^[10]。本组 COX-2 和 iNOS 表达均与肺癌的临床分期无关, 提示两种蛋白在肺癌组织中表达也并非一过性。

参考文献:

- [1] Huang M, Stolina M, Sharma S, *et al.* Non-small cell lung cancer cyclooxygenase-2-dependent regulation of cytokine balance in lymphocytes and macrophages: up-regulation of interleukin 10 and down-regulation of interleukin 12 production [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(6): 1208-16.

(上接第 152 页 from page 152)

参考文献:

- [1] 叶蓉华, 张丽珠, 杨 孜, 等. 体外受精-胚胎移植后妊娠妇女的产科结局. *中华妇产科杂志*, 2000, 35(3): 157-9.
- [2] Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, *et al.* Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181(3): 688-95.
- [3] Chou H C, Tsao P N, Yang Y S, *et al.* Neonatal outcome of infants born after in vitro fertilization at National Taiwan University Hospital[J]. *J Formos Med Assoc*, 2002, 101(3): 203-5.
- [4] 钟依平, 周灿权, 庄广伦. 体外受精与胚胎移植术后妊娠的围生情况 [J]. *中山医科大学学报*, 2000, 21

- [2] 庞 达, 赵宪琪, 薛英威. 乳腺癌组织中环氧酶-2 mRNA 的表达及其临床病理意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2002, 24(6): 567-9.
- [3] Marrogi A, Pass H I, Khan M, *et al.* Human mesothelioma samples overexpress both cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (NOS2): *in vitro* antiproliferative effects of a COX-2 inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2002, 60(14): 3696-700.
- [4] Kawamori T, Takahashi M, Watanabe K, *et al.* Suppression of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci by a nitric oxide synthase inhibitor [J]. *Cancer Lett*, 2000, 148(1): 33-7.
- [5] Soslow R A, Dannenberg A J, Rush D, *et al.* COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors[J]. *Cancer*, 2000, 89(12): 2637-45.
- [6] 李红钢, 喻伦银, 刘铭球. 环氧酶-2 与肿瘤[J]. *国外医学肿瘤学分册* 2001, 28(6): 420-3.
- [7] Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, *et al.* Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinoma[J]. *Cancer*, 1998, 58(17): 3761-4.
- [8] Achiwa H, Yatabe Y, Hida T, *et al.* Prognostic significance of elevated cyclooxygenase 2 expression in primary, resected lung adenocarcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(5): 1001-5.
- [9] 曾曙光, 陈伟良. 一氧化氮在舌鳞癌血管生成中的作用[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2002, 23(5): 375-7.
- [10] Wilson K T, Fu S, Ramanujam K S, *et al.* Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(14): 2929-34.

(编辑 黄小延)

(3) 229-32.

- [5] 周灿权, 钟依平. 辅助生殖技术与多胎妊娠. *中国实用妇科与产科杂志* 2002, 18(2): 70-1. 曹泽毅. *中华妇产科学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 2312-70.
- [6] Liversedge N H, Turner A, Horner P J, *et al.* The influence of bacterial vaginosis on *in-vitro* fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment[J]. *Hum Reprod*, 1999, 14(9): 2411-5.
- [7] Carey J C, Klebanoff M A, Hauth J C, *et al.* Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis[J]. *National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med*, 2000, 342(8): 534-40.

(编辑 张恩健)