

刘 玮 程利南：辅助生殖技术与多胎妊娠的关系及减胎术



表 1 1987年~1999年 Jones 生殖医学会多胎妊娠率

| 移植胚胎数 | 移植周期 | 妊娠率 | 单胎 | 双胎 | 三胎 | 四胎 |
|-------|------|-------|--------|-------|------|------|
| 1 | 46 | 9.0% | 100.0% | | | |
| 2 | 96 | 20.0% | 79.0% | 21.0% | | |
| 3 | 436 | 35.0% | 66.4% | 23.0% | 8.0% | 0.6% |
| 4 | 989 | 40.0% | 68.0% | 21.0% | 9.0% | 2.0% |
| 5 | 384 | 41.0% | 75.0% | 22.0% | 2.0% | 1.2% |
| 6 | 89 | 30.0% | 86.0% | 7.0% | 7.0% | |

辅助生殖技术(又称助孕技术)的发展在治疗不孕的同时导致多胎妊娠率的提高,本文阐述助孕技术与多胎妊娠的关系,以及如何通过严格控制超促排卵指征、控制移植胚胎数量、冻存胚胎、选择性单胚胎移植、减胎术的应用等方法来获得最佳妊娠率,同时降低助孕术后的多胎妊娠特别是三胎及三胎以上妊娠的发生。

近年来多胎妊娠率有所提高,这与助孕技术发展、高龄孕妇增多以及促排卵药物使用增加有关。随着辅助生殖技术的发展,生殖科学在临床实践中获得了很大成功并为许多不孕夫妇带来了希望,同样也导致多胎妊娠发生率的提高。例如1981年美国一年的双胎数尚不足5万例,至1997年已达10万例以上,增长了52.0%;三胎或三胎以上的分娩数1981年仅2 300例左右,至1997年已增长了40.4%,而单胎的增长率仅6.0%。据报道1997年度美国共有73 069个辅助生殖周期,其中单胎分娩为62.0%,双胎分娩为31.7%,三胎为5.8%,四胎或以上为0.5%。

一、辅助生殖技术与多胎妊娠

促排卵药物可应用于女方不排卵的不孕症或正常排卵妇女进行助孕技术刺激超排卵周期。促排卵药物包括氯米芬(CC)、人类绝经期促性腺激素(hMG)、促卵泡激素(FSH)、促性腺激素释放激素(GnRH)等。促超排卵方案包括单用CC周期、CC/hMG/hCG方案、hMG/hCG或FSH+hMG/hCG或FSH/hCG方案、GnRH-a/hMG/hCG方案等。

使用促超排卵方案后多胎的发生率更趋上升,主要原因是药物引起多个卵泡成熟及排卵,增加了受精的机会。由于患者的病因不同,诱导排卵药物及使用的方案不同,多胎妊娠率也不同。Biefeld的研究表明,常用刺激卵巢药物均会导致多胎妊娠:克罗米芬治疗后多胎妊娠为5%~10%,其中双胎占95%,三胎和四胎分别占3.5%和1.5%;促性腺激素(hMG、FSH)治疗后多胎妊娠发生率明显升高,为16%~40%,其中95%为双胎妊娠;GnRH用于替代治疗时,多胎妊娠发生率较促性腺激素低,为7%~10%。

目前较常用的助孕技术包括:宫腔内人工受精(IUI)、体外受精·胚胎移植(IVF-ET)、配子输卵管内移植(GIFT)等,这些技术都可能增加多胎妊娠的发生,使多胎妊娠率达16%~32%。如德国IVF中心总结1995年68个IVF小组的31 927个卵泡穿刺结果,多胎妊娠率(>20周)为25.7%(双胎19.9%,三胎5.8%)。Schnottr等研究了美国Jones生殖医学会自1987至1999年接受IVF的患者胚胎植入率、妊娠率、多胎率,结果见表1。

表 1 1987年~1999年 Jones 生殖医学会多胎妊娠率

| 移植胚胎数 | 移植周期 | 妊娠率 | 单胎 | 双胎 | 三胎 | 四胎 |
|-------|------|-------|--------|-------|------|------|
| 1 | 46 | 9.0% | 100.0% | | | |
| 2 | 96 | 20.0% | 79.0% | 21.0% | | |
| 3 | 436 | 35.0% | 66.4% | 23.0% | 8.0% | 0.6% |
| 4 | 989 | 40.0% | 68.0% | 21.0% | 9.0% | 2.0% |
| 5 | 384 | 41.0% | 75.0% | 22.0% | 2.0% | 1.2% |
| 6 | 89 | 30.0% | 86.0% | 7.0% | 7.0% | |

二、多胎妊娠并发症

虽然围产监护和新生儿监护技术的发展极大地降低了围产儿的死亡率,但多胎妊娠尤其是三胎以上多胎妊娠的不良结局仍明显高于单胎妊娠。一般来说,双胎妊娠围产期的死亡率比单胎妊娠高4倍,而三胎妊娠则高6倍。表2显示了拉美国生产与人口疾病中心记录的多胎妊娠,其发病率及死亡率均较高。

波士顿两家医院研究表明,一般单胎妊娠母亲与新生儿的平均住院时间分别为4.0d及4.6d,双胎为6.8d及8.2d,双胎以上为14.1 d及10.0d,这还不包括出院后的附加医院及社区护理天数。此外,这些家庭还必须面对长期照顾多胎儿的压力以及一些医学、社会心理学问题。

三、多胎妊娠的预防

表 2 多胎妊娠与单胎妊娠之母体并发症比较

| 妊娠结局 | 单胎妊娠 (n=369 834) | 多胎妊娠 (n=15 484) | 相对危险度 (95%CI) |
|------|---------------------|--------------------|------------------|
| 先兆子痫 | 4.4 | 10.3 | 2.2 |
| 子痫 | 0.2 | 0.7 | 3.0 |
| 早产 | 12.3 | 43.1 | 3.8 |
| 贫血 | 6.8 | 11.3 | 1.8 |
| 产后出血 | 4.7 | 9.1 | 2.0 |
| 剖宫产 | 17.7 | 48.7 | 2.5 |
| 母体死亡 | 0.0 | 0.1 | 1.7 |

在助孕术应用过程中，不但要提高其妊娠率，同时要考虑降低其多胎率以避免随之而来的医学、社会经济学以及心理学问题。欧洲人类生殖与胚胎学协会认为，

目前导致多胎妊娠的原因有：(1)缺乏高效率的IVF技术；(2)无法可靠预测胚胎的生殖和种植潜能，(3)普遍的冻融技术低下；(4)医师未能充分估计不育夫妇多胎妊娠的风险；(5)感情或经济利益驱使医师追求高妊娠率，从而增加多胎妊娠率；(6)医师忽视多胎妊娠围产期结局，缺乏反馈信息；(7)成功的IVF-ET妊娠比出生健康的婴儿有更直观的成绩；(8)缺乏监督机制；(9)缺乏统一的胚胎移植和超排卵治疗指导；(10)缺乏规范体系。由此可见要减少辅助生殖技术中的多胎妊娠，不仅有技术因素，医务人员更起着至关重要的作用。

(一) 严格掌握促排卵药物应用指征

在预防多胎妊娠中，首先应采取积极主动的措施，严格掌握促排卵药物应用的指征，熟悉并谨慎使用超排卵技术。对于单纯促排卵周期，促性腺激素的应用宜低剂量起步；且应严格控制，仅能用于氯米芬抵抗的患者，因其多胎风险较高；在同一周期中一般应控制1~2个主导卵泡发育、排卵，当卵泡数>3个，直口条件允许即转为IVF周期或取消；医务人员应杜绝使用非医疗指征特别是以多胎妊娠为目的的超排卵技术。

(二) 控制移植胚胎数目

在胚胎移植中，影响妊娠成功的因素有年龄、移植胚胎数、胚胎质量等。Schnorr等的研究显示：胚胎植入率增加可使妊娠率增加，同时多胎率也随之增加，但三个或多个胚胎的植入，妊娠率不再提高而呈平稳状态，而多胎妊娠率却继续增加，通常会出现多胎高峰。

Vauthier等研究表明对于年龄≤35岁，胚胎卵裂率≥70%，并且至少获四个形态规则胚胎的病人，可仅移植两个新鲜胚胎，而将多余的形态正常胚胎冷冻保存。YunxiaHu等将平均累积胚胎评分作为确定胚胎移植最佳数目、预测妊娠结局的参考。对于≤35岁的妇女推荐可移植4个质量差的或2个质量一般的或2个质量好的胚胎，以达到理想的妊娠率并避免多胎妊娠；对于36~39岁的妇女，推荐移植4个质量差的或3个质量一般的或2个质量好的胚胎；对于>40岁的妇女可移植5个任何质量的胚胎。目前国际上尚无统一标准来规范胚

胎移植数目，但有些国家已颁布了自己的法律。1990年英国政府颁布法案规定最多移植不超过三个胚胎。西德、澳大利亚等也有法律规定移植不得超过三个胚胎。在意大利、新加坡等国家则规定一般移植不超过三个，如患者年龄>35岁，则可移植四个胚胎。美国没有法律规定，但美国生殖医学会(ASRM)伦理委员会提出，须限制胚胎移植数，以避免四胎妊娠的发生并将三胎妊娠的发生率控制于1~2%。在我国，卫生部已制定出管理办法，规定每周期移植胚胎总数不得超过3个，其中<35岁妇女第一次助孕周期移植胚胎数不得超过2个。

(三) 冷冻储存胚胎

在超促排卵药物刺激下，一次采卵可获得多个卵子，体外受精成功可获得多个早期胚胎。如多余的胚胎发育良好，可以冷冻储存。冷冻储存胚胎使不孕夫妻无须一次植入大量胚胎，因本次未获妊娠，可等待以后再适时移植冻存的胚胎，在提高妊娠率的同时，避免了多胎妊娠的发生。另一重要作用是可待严重的卵泡过度刺激症状缓解后再行胚胎移植。

(四) 选择性单胚胎移植

上文已经提到，胚胎移植中多胎妊娠的高发生率与移植胚胎的数目有关。目前移植至少两个形态正常的胚胎仍为标准，但双胎妊娠的母儿并发症和死亡率仍较高，因此如何减少助孕术中双胎妊娠的发生，对我们是一种挑战，而选择性单胚胎移植是解决的方法之一。Tiitinen等认为选择性单胚胎移植可降低多胎妊娠率并获得可接受的妊娠率，但选择性单胚胎移植的发展依赖于冻存胚胎技术的进步。Strandell等研究了1441例进行IVF/ICSI的妇女，表明对病人进行选择性单胚胎移植在将多胎妊娠率从26%下降至13%的同时，总妊娠率也从29%降至25%，但尚可通过再次移植冻存胚胎而提高其成功率。研究者同时认为成功率与孕妇的年龄成负相关，与移植胚胎的质量成正相关。对于年龄大、胚胎质量不良、有妊娠失败史、吸烟史者不宜采用此术。

四、选择性减胎术

目前许多IVF中心已开始限制胚胎移植数目等，来降低多胎妊娠发生率。但多胎妊娠特别是三胎及三胎以上妊娠仍有发生，作为一种补救措施，可采用减少胎儿数目，即多胎妊娠减胎术(multifetal pregnancy reduction, MFPR)，以改善患者的预后。

其方法有：①经阴道负压吸引；②对欲行终止妊娠的胎儿进行心脏穿刺；③行心脏穿刺注药使被减胎儿心脏停跳，注射药物有KCl和利多卡因；④羊膜腔内注射高渗盐水等。

根据Evans等报道的法、英、美几大医疗中心1986~1991年连续对463个多胎妊娠施行的MFPR，所有病例均为3胎及3胎以上，术时孕龄为6~14周。方法为B超引导下经腹穿刺向胎胸腔内注入KCl 1 mL(一般选择对有异常的胎儿进行注射)。手术操作成功率为100%，75例在有生机前(<24周)妊娠丢失(胎儿全部丢失，妊娠终止)，妊娠丢失率为16.2%，

388例(83.8%)在24孕周后(有生机儿)分娩,32周及32周以前早产率为16.5%,与一般妊娠者的风险相当,但在孕13周后施术的胎儿丢失率和早产率增加。开始妊娠时胎儿数和减胎术后存留胎儿数越多,越易早产且胎儿丢失率增加。其先天畸形和其他产科并发症较正常双胎妊娠无明显差异。

Mansour等对75名助孕术后多胎妊娠行减胎术,其中30名在孕6~9周采用经阴道超声引导下KCl心脏注射,其余45名在较早孕周(近7周)时采用改良方法,即不使用KCl并且吸出被减的胚胎。在前30名病人,胎儿流失率(流产率、死产率,新生儿死亡率)较后者高,可能原因为:(1)后者施术较早;(2)较早吸出坏死物质,避免坏死物质吸收释放细胞毒素、前列腺素等炎症反应以及羊水中AFP浓度升高;(3)KCl注射并不能严格限制于胎儿心脏,部分弥散至邻近羊膜囊。改良术后双胎与IVF/ICSI后双胎在胎儿流失率、平均孕周、出生体重等方面无明显差异,但助孕术后双胎较自发双胎出生体重不一致性及低体重率高。减胎术后妊娠平均孕周、平均出生体重有所提高,而流产率、围产儿死亡率明显下降。作者同时提出改良术后早期流产率(<12周)仅2.6%,同羊膜腔穿刺后单胎早期流产率(2.2%)相似。由此推论多数减胎术后流产并非自发或手术中细针穿刺直接所致。MFPR现已被认为是一种比较安全有效的操作,它可通过减少胎儿的数量,使保留的胎儿顺利妊娠并分娩,除非孕妇明显不适合双胎妊娠,一般应将三胎及以上者减为双胎妊娠,以改善多胎妊娠的不良结局。

综上所述,在治疗不孕同时,应综合考虑妊娠率及多胎率,在追求高妊娠率的同时应通过控制胚胎植入数以及减胎术等方法,来降低医源性多胎的发生,由此降低母体的产科并发症,围产儿的发病率、死亡率,使不孕症的治疗日趋完善。(作者刘 玮 程利南系上海中国福利会国际和平妇幼保健院专家)

[\[打印本页\]](#) [\[关闭窗口\]](#)